

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zeposia 0,23 mg cietās kapsulas

Zeposia 0,46 mg cietās kapsulas

Zeposia 0,92 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Zeposia 0,23 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur ozanimoda hidrohlorīdu, kas atbilst 0,23 mg ozanimoda (*ozanimod*).

Zeposia 0,46 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur ozanimoda hidrohlorīdu, kas atbilst 0,46 mg ozanimoda (*ozanimod*).

Zeposia 0,92 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur ozanimoda hidrohlorīdu, kas atbilst 0,92 mg ozanimoda (*ozanimod*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Zeposia 0,23 mg cietās kapsulas

Gaiši pelēka, necaurspīdīga cietā kapsula, 14,3 mm, ar melnas tintes uzrakstu "OZA" uz vāciņa un "0.23 mg" uz korpusa.

Zeposia 0,46 mg cietās kapsulas

Gaiši pelēka, necaurspīdīga korpusa un oranža, necaurspīdīga vāciņa cietā kapsula, 14,3 mm, ar melnas tintes uzrakstu "OZA" uz vāciņa un "0.46 mg" uz korpusa.

Zeposia 0,92 mg cietās kapsulas

Oranža, necaurspīdīga cietā kapsula, 14,3 mm, ar melnas tintes uzrakstu "OZA" uz vāciņa un "0.92 mg" uz korpusa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Multiplā skleroze

Zeposia ir paredzēta pieaugušu pacientu ar recidivējoši remitējošu multiplo sklerozi (RRMS) ar aktīvu slimību, kas noteikta pēc klīniskajām izpausmēm vai attēldiagnostikas izmeklējuma, ārstēšanai.

Čūlainais kolīts

Zeposia ir paredzēta, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu čūlaino kolītu (ČK), kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija vai zudusi atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju vai bioloģiskajām zālēm vai to nepanesība.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze multiplās sklerozes (MS) vai čūlainā kolīta (ČK) ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 0,92 mg ozanimoda vienreiz dienā.

Ir nepieciešama ozanimoda sākotnējās devas palielināšanas shēma no 1. dienas līdz 7. dienai, un tā ir norādīta tālāk 1. tabulā. Pēc 7 dienu devas palielināšanas deva ir 0,92 mg vienreiz dienā, sākot no 8. dienas.

1. tabula. Devas palielināšanas shēma

1.–4. diena	0,23 mg vienreiz dienā
5.–7. diena	0,46 mg vienreiz dienā
Sākot no 8. dienas	0,92 mg vienreiz dienā

Ārstēšanas atsākšana pēc ārstēšanas pārtraukuma

Ieteicama tāda pati devas palielināšanas shēma, kā aprakstīta 1. tabulā, ja ārstēšana pārtraukta:

- 1 dienu vai ilgāku laiku ārstēšanas pirmajās 14 dienās;
- vairāk nekā 7 dienas pēc kārtas no ārstēšanas 15. līdz 28. dienai;
- vairāk nekā 14 dienas pēc kārtas pēc ārstēšanas 28. dienas.

Ja ārstēšanas pārtraukuma ilgums ir mazāks par iepriekš norādīto, ārstēšana jāturpina, lietojot nākamo plānoto devu.

Īpašas pacientu grupas

Pieaugušie, kuri ir vecāki par 55 gadiem, un gados vecāki cilvēki

Pieejamie dati par >55 gadus veciem RRMS pacientiem un ≥65 gadus veciem ČK pacientiem ir ierobežoti. Pacientiem, kuri ir vecāki par 55 gadiem, deva nav jāpielāgo. MS pacientiem, kuri ir vecāki par 55 gadiem, un ČK pacientiem, kuri ir vecāki par 65 gadiem, jāievēro piesardzība, ņemot vērā, ka ir pieejami ierobežoti dati un ir paaugstināta blakusparādību riska iespējamība šajā pacientu grupā, it īpaši ilgstošas ārstēšanas gadījumā (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem hroniskiem aknu darbības traucējumiem (A un B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ieteicams pabeigt 7 dienu devas palielināšanas shēmu un pēc tam lietot 0,92 mg reizi divās dienās (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ozanimodu nenovērtēja pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Tāpēc pacientus ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nedrīkst ārstēt ar ozanimodu (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Zeposia drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Kapsulas var lietot kopā ar uzturu vai tukšā dūšā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Imūndeficīta stāvoklis (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacienti, kuriem pēdējos 6 mēnešos bijis miokarda infarkts (MI), nestabila stenokardija, insults, pārejoša išēmiska lēkme (PIL), dekompensēta sirds mazspēja, kad nepieciešama hospitalizācija, vai III/IV klases sirds mazspēja atbilstoši Ņujorkas Sirds asociācijas (*New York Heart Association, NYHA*) klasifikācijai.
- Pacienti, kuriem anamnēzē ir bijusi vai pašlaik ir otrās pakāpes II tipa atrioventrikulāra (AV) blokāde vai trešās pakāpes AV blokāde, vai sinusa mezgla vājuma sindroms, ja vien pacientam nav funkcionējoša elektrokardiostimulatora.
- Smagas aktīvas infekcijas, aktīvas hroniskas infekcijas, piemēram, hepatīts un tuberkuloze (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Aktīvi ļaundabīgi audzēji.
- Smagi aknu darbības traucējumi (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas).
- Grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot efektīvus kontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Bradīaritmija

Ārstēšanas ar ozanimodu uzsākšana

Pirms ārstēšanas ar ozanimodu uzsākšanas visiem pacientiem jāreģistrē EKG, lai noteiktu, vai nav kādu sirds patoloģiju. Pacientiem ar noteiktām slimībām ieteicama kontrole pēc pirmās devas (skatīt tālāk).

Ozanimoda lietošanas uzsākšana var izraisīt pārejošu sirdsdarbības ātruma (HR – *heart rate*) palēnināšanos (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu), tāpēc jāievēro sākotnējās devas palielināšanas shēma, lai 8. dienā sasniegtu uzturošo devu (0,92 mg) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pēc ozanimoda sākotnējās devas 0,23 mg HR palēnināšanās sākās 4. stundā, vislielākā vidējā palēnināšanās bija 5. stundā, sākumstāvoklī tā atjaunojās 6. stundā. Nepārtraukti palielinot devu, nebija klīniski nozīmīgas HR palēnināšanās. Sirdsdarbības ātrumu, kas būtu lēnāks par 40 sitieniem minūtē, nenovēroja. Ja nepieciešams, HR palēnināšanos, ko izraisījis ozanimods, var novērst ar parenterālām atropīna vai izoprenalīna devām.

Ja ozanimodu sāk lietot pacienti, kuri ārstējas ar bēta blokatoru vai kalcija kanālu blokatoru (piemēram, diltiazemu un verapamilu) ir jāievēro piesardzība, jo iespējama aditīva ietekme uz HR

palēnināšanos. Ārstēšanu ar bēta blokatoriem un kalcija kanālu blokatoriem var sākt pacientiem, kuri lieto stabilas ozanimoda devas.

Ozanimoda lietošana kopā ar kalcija kanālu blokatoru nav pētīta pacientiem, kuri lieto bēta blokatoru (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kontrole pēc pirmās devas pacientiem ar noteiktām sirds slimībām

Sirdsdarbības ātruma pārejošas palēnināšanās riska dēļ, sākot lietot ozanimodu, pēc pirmās devas ieteicams 6 stundas kontrolēt pacientus, kuriem HR miera stāvoklī ir <55 reizes/min, ir otrās pakāpes [Mēbica (*Mobitz*) I tipa] AV blokāde vai anamnēzē bijis miokarda infarkts vai sirds mazspēja, vai nerodas simptomātiskas bradikardijas pazīmes un simptomi (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Šajā 6 stundu periodā pacienti jākontrolē, ik stundu izmērot pulsu un asinsspiedienu. Pirms šī 6 stundu perioda un tā beigās ieteicams reģistrēt EKG.

Papildu kontrole ir ieteicama pacientiem, kuriem 6 stundas pēc devas lietošanas:

- sirdsdarbības ātrums ir lēnāks par 45 reizēm/min;
- sirdsdarbības ātruma rādītāja vērtība ir viszemākā pēc devas, kas liecina par to, ka HR maksimālā palēnināšanās, iespējams, vēl nav notikusi;
- EKG, kas reģistrēta 6 stundas pēc devas, liecina par jaunas otrās vai augstākas pakāpes AV blokādes sākumu;
- QTc intervāls ir ≥ 500 ms.

Šajos gadījumos jāsāk atbilstoša ārstēšana, un novērošana jāturpina, līdz izzūd simptomi/atrades. Ja nepieciešama ārstēšana, kontrole jāturpina nakts laikā, un pēc ozanimoda otrās devas jāatkārto 6 stundu kontroles periods.

Pirms ozanimoda lietošanas uzsākšanas tālāk aprakstītiem pacientiem, jākonsultējas ar kardiologu, lai lemtu, vai ozanimoda lietošanas uzsākšana ir droša un noteiktu vispiemērotāko kontroles stratēģiju.

- Pacienti, kuriem anamnēzē bijusi sirds apstāšanās, cerebrovaskulāra slimība, nekontrolēta hipertensija vai smaga neārstēta miega apnoja, anamnēzē bijusi recidivējoša sinkope vai simptomātiska bradikardija.
- Pacienti, kuriem ir nozīmīga QT intervāla pagarināšanās (QTc ilgāks par 500 ms) vai citi QT pagarināšanās riski, un pacienti, kuri lieto zāles, kas nav bēta blokatori un kalcija kanālu blokatori un kas var stimulēt bradikardiju.
- Pacientiem, kuri lieto Ia klases (piemēram, hinidīnu, dizopiramīdu) vai III klases (piemēram, amiodaronu, sotalolu) antiaritmiskās zāles, kas bijušas saistītas ar *torsades de pointes* gadījumiem pacientiem, kuriem ir bradikardija, nav pētīta ozanimoda lietošana.

Aknu darbība

Pacientiem, kuri lieto ozanimodu, var paaugstināties aminoskābju līmenis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas ar ozanimodu uzsākšanas jābūt pieejamai informācijai par transamināžu un bilirubīna līmeņiem pēdējā laikā (t. i., iepriekšējos 6 mēnešos). Ja nav klīnisku simptomu, aknu transamināžu un bilirubīna līmeņi jākontrolē ārstēšanas 1., 3., 6., 9. un 12. mēnesī un pēc tam periodiski. Ja aknu transamināžu līmenis paaugstinās vairāk nekā 5 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu (NAR), tas jākontrolē biežāk. Ja ir apstiprināts, ka aknu transamināžu līmenis vairāk nekā 5 reizes pārsniedz NAR, ārstēšana ar ozanimodu jāpārtrauc, un to drīkst atsākt tikai tad, kad aknu transamināžu līmeņa vērtības normalizējušās.

Pacientiem, kuriem attīstās simptomi, kas liecina par aknu darbības traucējumiem, piemēram, neizskaidrojama slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, nogurums, anoreksija, dzelte un/vai tumšs urīns, jāpārbauda aknu enzīmu līmenis un, ja tiek apstiprināts nozīmīgs aknu bojājums, jāpārtrauc ozanimoda lietošana. Ārstēšanas atsākšana būs atkarīga no tā, vai tiks noteikts cits aknu bojājuma cēlonis, un no ārstēšanas atsākšanas ieguvumiem pacientam salīdzinājumā ar aknu darbības traucējumu atkārtošanās riskiem.

Lietojot ozanimodu, pacientiem, ar esošu aknu slimību var būt paaugstināts aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās risks (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ozanimods nav pētīts pacientiem, kuriem ir smagi aknu bojājumi (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), un šie pacienti to nedrīkst lietot (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Imūnsupresīva iedarbība

Ozanimodam ir imūnsupresīva iedarbība, kas pacientiem rada noslieces uz infekciju, ieskaitot oportūnistisku infekciju, risku un var paaugstināt ļaundabīgu audzēju, tai skaitā ādas audzēju, attīstības risku. Ārstiem rūpīgi jākontrolē pacienti, īpaši pacienti, kuriem ir vienlaicīgas slimības vai zināmi faktori, piemēram, iepriekšēja ārstēšana ar imūnsupresantiem. Ja ir aizdomas par šādu risku, ārstam katrā gadījumā individuāli jāapsver ārstēšanas pārtraukšana (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Infekcijas

Ozanimods izraisa limfocītu skaita perifērajās asinīs vidējo samazināšanos par aptuveni 45% no sākotnējām vērtībām, jo limfocīti atgriezeniski tiek noturēti limfoidajos audos. Tāpēc ozanimods var palielināt uzņēmību pret infekcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms ozanimoda lietošanas uzsākšanas jāiegūst jaunākā (t. i., 6 mēnešu vai pēc MS vai ČK iepriekšējās ārstēšanas pārtraukšanas) informācija par pilnu asinsainu, ieskaitot limfocītu skaitu.

Arī ārstēšanas laikā ieteicams periodiski novērtēt pilnu asinsainu. Ja ir apstiprināts, ka absolūtais limfocītu skaits ir $<0,2 \times 10^9/l$, ārstēšana ar ozanimodu jāpārtrauc līdz līmenis sasniedz $>0,5 \times 10^9/l$, pēc tam var apsvērt ārstēšanas atsākšanu.

Ozanimoda lietošanas uzsākšana pacientiem ar jebkādu aktīvu infekciju jāatliek līdz infekcijas izārstēšanai.

Pacientiem jādod norādījumi nekavējoties informēt ārstu par infekcijas simptomiem. Pacientiem, kuriem ārstēšanās laikā ir infekcijas simptomi, jāizmanto efektīvas diagnostikas un ārstēšanas stratēģijas. Ja pacientam attīstās nopietna infekcija, jāapsver ārstēšanas ar ozanimodu pārtraukšana.

Ozanimoda eliminācija pēc lietošanas pārtraukšanas var ilgt līdz 3 mēnešiem, tāpēc infekciju kontrole jāturpina visu šo periodu.

Iepriekšēja un vienlaicīga ārstēšana ar pretaudzēju līdzekļiem, nekortikosteroīdu imūnsupresantiem vai imūnmodulatoriem

MS un ČK klīniskajos pētījumos pacienti, kuri saņēma ozanimodu, nedrīkstēja vienlaicīgi saņemt pretaudzēju līdzekļus, nekortikoīdu imūnsupresantus (piemēram, azatioprīnu un 6-merkaptopurīnu ČK ārstēšanai), vai imūnmodulatorus, ko lieto MS un ČK ārstēšanai. Paredzams, ka ozanimoda lietošana vienlaicīgi ar jebkuru no šiem līdzekļiem paaugstina imūnsupresijas risku un no tās ir jāizvairās.

ČK klīniskajos pētījumos bija atļauta vienlaicīga kortikosteroīdu lietošana, un nebija liecību, ka tā ietekmētu ozanimoda drošumu un efektivitāti, tomēr ilgtermiņa dati par ozanimoda un kortikosteroīdu vienlaicīgu lietošanu joprojām ir ierobežoti. Ja imūnsupresantus nomaina uz ozanimodu, jāņem vērā eliminācijas pusperiods un darbības mehānisms, lai izvairītos no aditīvas ietekmes uz imūno sistēmu, vienlaikus samazinot slimības reaktivācijas risku.

Ozanimoda lietošanu parasti var sākt tūlīt pēc interferona (IFN) lietošanas pārtraukšanas.

Progresējoša multifokālā leikoencefalopātija (PML)

PML ir smadzeņu oportūnistiska vīrusa infekcija, ko izraisa Džona Kaningema vīruss (*John Cunningham virus, JCV*) un kas parasti rodas pacientiem ar imūndeficītu un var izraisīt nāvi vai smagu invaliditāti. Ir ziņots par PML pacientiem, kuri ārstēti ar S1P receptoru modulatoriem, tai skaitā

ozanimodu, un citām MS un ČK terapijām. *JCV* infekcija, kas izraisa PML, saistīta ar dažiem riska faktoriem (piemēram, politerapija ar imūnsupresantiem, pacienti ar smagu imūndeficītu). Ar PML saistītie raksturīgie simptomi ir atšķirīgi, attīstās vairāku dienu vai nedēļu laikā un ietver progresējošu vājumu ķermeņa vienā pusē vai ekstremitāšu neveiklību, redzes traucējumus un izmaiņas domāšanā, atmiņā un orientēšanās spējā, izraisot apjukumu un personības izmaiņas.

Ārstiem modri jāvēro, vai nerodas klīniski simptomi vai MRI atrades, kas liecina par PML. MRI atrades var parādīties pirms klīniskajām pazīmēm vai simptomiem. Ja ir aizdomas par PML, ārstēšana ar ozanimodu jāatliek līdz PML izslēgšanai. Ja tā ir apstiprināta, ārstēšana ar ozanimodu jāpārtrauc.

Vakcinācijas

Klīniskie dati par vakcīnu efektivitāti un drošumu pacientiem, kuri lieto ozanimodu, nav pieejami. Jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu izmantošanas ārstēšanās ar ozanimodu laikā un 3 mēnešus pēc tās.

Ja nepieciešama imunizācija ar dzīvām novājinātām vakcīnām, tās jāievada vismaz 1 mēnesi pirms ozanimoda lietošanas uzsākšanas. Pirms ārstēšanas ar ozanimodu uzsākšanas pacientus, kuriem nav dokumentēta imunitāte pret *varicella zoster* vīrusu (VZV), ieteicams vakcinēt pret VZV.

Ādas audzēji

Puse no audzējiem, par ko ziņots, kontrolētajos 3. fāzes MS pētījumos lietojot ozanimodu, bija nemelanomas ādas ļaundabīgie audzēji, visbiežāk novērotais ādas audzējs bija bazālo šūnu karcinoma, un sastopamības rādītāji bija līdzīgi kombinētajās ozanimoda (0,2%, 3 pacienti) un IFN β-1a (0,1%, 1 pacients) grupās.

Starp pacientiem, kuri kontrolētajos ČK klīniskajos pētījumos tika ārstēti ar ozanimodu, vienam pacientam (0,2%) radās ādas plakanshūnu karcinoma zāļu lietošanas uzsākšanas periodā, un vienam pacientam (0,4%) radās bazālo šūnu karcinoma uzturošās terapijas periodā. Pacientiem, kuri saņēma placebo, nenovēroja nevienu gadījumu.

Tā kā ir iespējams ļaundabīgu ādas audzēju risks, pacienti, kurus ārstē ar ozanimodu, jābrīdina, ka viņi nedrīkst atrasties saulē bez aizsarglīdzekļiem. Šie pacienti nedrīkst vienlaicīgi saņemt fototerapiju ar UV-B starojumu vai PUVA fotoķīmijterapiju.

Makulas tūska

Lietojot ozanimodu, pacientiem, kuriem ir riska faktori vai blakus slimības, novēroja makulas tūska ar redzes simptomiem vai bez tiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem anamnēzē bijis uveīts vai cukura diabēts vai kuriem ir tīklenes pamatslimība/blakus slimība, ir paaugstināts makulas tūskas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir cukura diabēts, uveīts vai anamnēzē bijusi tīklenes slimība, pirms ārstēšanas ar ozanimodu uzsākšanas ieteicama oftalmoloģiska izmeklēšana un ārstēšanās laikā – novērošanas izmeklēšana.

Pacienti, kuriem ir makulas tūskas simptomi, jānovērtē un, ja tā ir apstiprināta, ārstēšana ar ozanimodu jāpārtrauc. Lēmums par ozanimoda lietošanas atsākšanu pēc tūskas izzušanas jāpieņem, ņemot vērā iespējamus ieguvumus un riskus konkrētajam pacientam.

Mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (*posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*)

PRES ir sindroms, kam raksturīgas pēkšņas stipras galvassāpes, apjukums, krampji un redzes zudums. PRES simptomi parasti ir atgriezeniski, taču var attīstīties par išēmisku insultu vai asinsizplūdumu galvas smadzenēs. Ozanimoda kontrolētos MS klīniskajos pētījumos par vienu PRES gadījumu ziņots

pacientam ar Gijēna–Barē (*Guillain-Barré*) sindromu. Ja ir aizdomas par PRES, ārstēšana ar ozanimodu jāpārtrauc.

Ietekme uz asinsspiedienu

MS un ČK kontrolētos klīniskajos pētījumos par hipertensiju biežāk ziņots pacientiem, kuri ārstēti ar ozanimodu, nekā pacientiem, kuri ārstēti ar i.m. IFN β -1a (MS) vai placebo (ČK), un pacientiem, kuri vienlaicīgi saņēma ozanimodu un SSAI vai SNAI (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanas ar ozanimodu laikā regulāri jākontrolē asinsspiediens.

Ietekme uz elpošanas sistēmu

Ozanimods piesardzīgi jālieto pacientiem ar smagu elpošanas sistēmas slimību, plaušu fibrozi un hronisku obstruktīvu plaušu slimību.

Vienlaicīgi lietotās zāles

Ozanimodu nav ieteicams lietot kopā ar monoamīna oksidāzes (MAO) inhibitoriem vai CYP2C8 induktoru (rifampicīnu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Sievietes reproduktīvā vecumā

Ozanimods ir kontrindicēts grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot efektīvus kontracepcijas līdzekļus, jo pastāv risks auglim. Pirms ārstēšanas uzsākšanas sievietes reproduktīvā vecumā jāinformē par šo risku auglim, viņu grūtniecības testa rezultātam jābūt negatīvam, un viņām ārstēšanās laikā un 3 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu un kontrolsarakstā veselības aprūpes speciālistam sniegto informāciju).

MS slimības aktivitātes atjaunošanās (rikošeta fenomens) pēc ozanimoda lietošanas pārtraukšanas

Pēc cita S1P receptora modulatora lietošanas pārtraukšanas reti ziņots par slimības smagu saasināšanos, tai skaitā slimības rikošeta fenomenu. Pēc ārstēšanas ar ozanimodu pārtraukšanas ir jāņem vērā slimības smagas saasināšanās iespējamība. Pārtraucot ozanimoda lietošanu, pacienti jāvēro, vai nerodas iespējamās smagas saasināšanās pazīmes vai neatjaunojas liela slimības aktivitāte, un, ja nepieciešams, jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Nātrija saturs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein*, BCRP) inhibitoru ietekme uz ozanimodu

Vienlaicīgai ozanimoda lietošanai kopā ar ciklosporīnu, kas ir spēcīgs BCRP inhibitors, nebija ietekmes uz ozanimoda un tā galveno aktīvo metabolītu (CC112273 un CC1084037) iedarbību.

CYP2C8 inhibitoru ietekme uz ozanimodu

Lietojot gemfibrozilu (spēcīgu CYP2C8 inhibitoru) 600 mg divreiz dienā līdzsvara koncentrācijā vienlaicīgi ar vienu devu ozanimoda 0,46 mg, galveno aktīvo metabolītu iedarbība (AUC) pastiprinājās par aptuveni 47–69%. Lietojot ozanimodu vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP2C8 inhibitoriem (piemēram, gemfibrozilu, klopidogrelu), jāievēro piesardzība.

CYP2C8 induktoru ietekme uz ozanimodu

Lietojot rifampicīnu (spēcīgu CYP3A un P-gp induktoru un vidēji spēcīgu CYP2C8 induktoru) 600 mg vienreiz dienā līdzsvara koncentrācijā vienlaicīgi ar vienu devu ozanimoda 0,92 mg, galveno aktīvo metabolītu iedarbība (AUC) pavājinājās par aptuveni 60% CYP2C8 indukcijas dēļ, un tas var izraisīt klīniskās atbildes reakcijas pavājināšanos. Ozanimodu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar CYP2C8 induktoriem (t. i., rifampicīnu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Monoamīna oksidāzes (MAO) inhibitoru ietekme uz ozanimodu

Iespējamā klīniskā mijiedarbība ar MAO inhibitoriem nav pētīta. Tomēr lietošana vienlaicīgi ar MAO-B inhibitoriem var pavājināt galveno aktīvo metabolītu iedarbību un izraisīt klīniskās atbildes reakcijas pavājināšanos. Ozanimodu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar MAO inhibitoriem (piemēram, selegilīnu, fenelzīnu) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ozanimoda ietekme uz zālēm, kas palēnina sirdsdarbības ātrumu vai atrioventrikulāro vadīšanu (piemēram, bēta blokatori vai kalcija kanālu blokatori)

Veseliem cilvēkiem viena deva ozanimoda 0,23 mg kopā ar ilgstošas darbības propranololu 80 mg vienreiz dienā līdzsvara koncentrācijā vai diltiazemu 240 mg vienreiz dienā neizraisīja nekādas klīniski nozīmīgas sirdsdarbības ātruma un PR intervāla rādītāju papildu izmaiņas, salīdzinot ar vienu pašu propranololu vai diltiazemu. Ja ozanimoda lietošanu uzsāk pacienti, kuri ārstējas ar bēta blokatoru vai kalcija kanālu blokatoru, ir jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuri lieto citas zāles bradikardijas ārstēšanai un antiaritmiskās zāles (kas bijušas saistītas ar *torsades de pointes* gadījumiem pacientiem, kuriem ir bradikardija), ozanimoda lietošana nav pētīta.

Vakcinācija

Ārstēšanas ar ozanimodu laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās vakcinācijas efektivitāte var būt mazāka. Dzīvu novājinātu vakcīnu izmantošana var būt saistīta ar inficēšanās risku, tāpēc no to izmantošanas jāizvairās ārstēšanas ar ozanimodu laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pretaudzēju līdzekļi, imūnmodulatori vai nekortikosteroīdu imūnsupresanti

Aditīvas ietekmes uz imūno sistēmu riska dēļ vienlaicīgi nedrīkst lietot pretaudzēju līdzekļus, imūnmodulatorus vai nekortikosteroīdu imūnsupresantus (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija sievietēm

Zeposia ir kontraindicēta sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot efektīvus kontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.3. apakšpunktu). Tāpēc, pirms sāk ārstēt sievietes reproduktīvā vecumā, jābūt veiktam grūtniecības testam, kura rezultātam jābūt negatīvam, un viņām jāpaskaidro risks auglim. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās ar ozanimodu laikā un 3 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpaši pasākumi ir iekļauti arī kontrolesarakstā veselības aprūpes speciālistam. Šie pasākumi jāīsteno, pirms ozanimoda parakstīšanas pacientēm, kā arī ārstēšanas laikā.

Ja ārstēšanu ar ozanimodu pārtrauc, lai plānotu grūtniecību, jāapsver slimības aktivitātes iespējamā atjaunošanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par ozanimoda lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, tai skaitā augļa zudumu un anomālijas, īpaši asinsvadu malformācijas, vispārēju tūsku (anasarku) un nepareiza novietojuma sēkliniekus un skriemeļus (skatīt 5.3. apakšpunktu). Zināms, ka sfingozīna 1-fosfāts ir iesaistīts asinsvadu veidošanās procesā embriogēnēzes laikā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Tāpat Zeposia ir kontrindicēta grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Zeposia lietošana jābeidz 3 mēnešus pirms grūtniecības plānošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja ārstēšanas laikā sievietei iestājas grūtniecība, Zeposia lietošana jābeidz. Jāsniedz medicīniska konsultācija par kaitīgas ietekmes uz augli risku, kas ir saistīts ar ārstēšanu, un jāveic ultrasonogrāfiski izmeklējumi.

Barošana ar krūti

Ozanimods/metabolīti laktācijas laikā izdalās ārstēto dzīvnieku pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā zīdaiņiem iespējamās ozanimoda/metabolītu izraisītas nopietnas blakusparādības, sievietes, kuras lieto ozanimodu, nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem nenovēroja nelabvēlīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zeposia neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (>5%) kontrolētos MS un ČK klīnisko pētījumu periodos pieaugušajiem ir nazofaringīts, alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās un gamma-glutamīltransferāzes (GGT) līmeņa paaugstināšanās.

MS klīniskajos pētījumos visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc zāļu lietošana, bija saistītas ar aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos (1,1%). Kontrolētajos ČK klīniskajos pētījumos aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, kā dēļ bija jāpārtrauc zāļu lietošana, tika konstatēta 0,4% pacientu.

Vispārējais drošuma profils pacientiem ar multiplo sklerozi un čūlaino kolītu bija līdzīgs.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Ar ozanimodu ārstētajiem pacientiem novērotās nevēlamās blakusparādības tālāk uzskaitītas saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju (OSK) un visu nevēlamo blakusparādību sastopamības biežumu. Katrā OSK un sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to būtiskuma samazinājuma secībā.

Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$).

2. tabula. MS un ČK klīniskajos pētījumos ziņoto nevēlamo blakusparādību kopsavilkums

OSK	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Nazofaringīts
	Bieži	Faringīts, elpceļu vīrusu infekcija, urīnceļu infekcija*, herpes zoster, herpes simplex
	Reti	Progresējoša multifokālā leukoencefalopātija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Limfopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība (tai skaitā izsitumi un nātrene*)
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes
Acu bojājumi	Retāk	Makulas tūska*
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Bradikardija*
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija*†, ortostatiska hipotensija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Perifēra tūska
Izmeklējumi	Bieži	Alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, gamma-glutamīltransferāzes līmeņa paaugstināšanās, bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, patoloģiski plaušu funkcionālo testu rādītāji***

* Vismaz viena no šīm nevēlamajām blakusparādībām aprakstīta kā nopietna.

† Ietver hipertensiju, esenciālu hipertensiju un asinsspiediena paaugstināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

** Pacientiem ar esošiem faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*** Tai skaitā pazemināti plaušu funkcionālo testu rādītāji, patoloģiski spirometrijas rādītāji, pazemināti forsētas vitālās kapacitātes rādītāji, pazemināti oglekļa monoksīda difūzijas kapacitātes rādītāji, pazemināti forsētas izelpas tilpuma rādītāji.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās

MS klīniskajos pētījumos ALAT paaugstināšanos 5 vai vairāk reizes virs normas augšējās robežas (NAR) novēroja 1,6% pacientu, kurus ārstēja ar ozanimodu 0,92 mg, un 1,3% pacientu, kuri i.m. saņēma IFN β-1a. Paaugstināšanos 3 vai vairāk reizes virs NAR novēroja 5,5% pacientu, kuri lietoja ozanimodu, un 3,1% pacientu, kuri i.m. saņēma IFN β-1a. Laika mediāna, līdz notika paaugstināšanās 3 reizes virs NAR, bija 6 mēneši. Vairākums (79%) pacientu turpināja ārstēšanos ar ozanimodu, un viņiem rādītāja vērtības atgriezās līmenī, kas bija <3 reizes virs NAR, aptuveni 2–4 nedēļās. Ozanimoda lietošanu pārtrauca, ja tika apstiprināta rādītāja paaugstināšanās vairāk nekā 5 reizes virs NAR. Kopumā zāļu lietošanas pārtraukšanas rādītājs aknu enzīmu paaugstināšanās dēļ bija 1,1% MS pacientu, kuri lietoja ozanimodu 0,92 mg, un 0,8% pacientu, kuri i.m. saņēma IFN beta-1a.

ČK klīniskajos pētījumos zāļu lietošanas uzsākšanas periodā ALAT paaugstināšanos 5 vai vairāk reizes virs NAR novēroja 0,9% pacientu, kurus ārstēja ar 0,92 mg ozanimoda, un 0,5% pacientu, kuri saņēma placebo, un uzturošās terapijas periodā paaugstināšanos novēroja attiecīgi 0,9% pacientu un nevienam pacientam. Zāļu lietošanas uzsākšanas periodā ALAT paaugstināšanos 3 vai vairāk reizes virs NAR novēroja 2,6% ČK pacientu, kurus ārstēja ar 0,92 mg ozanimoda, un 0,5% pacientu, kuri saņēma placebo, un uzturošās terapijas periodā to novēroja attiecīgi 2,3% pacientu un nevienam pacientam. Kontrolētos un nekontrolētos ČK klīniskajos pētījumos vairums (96%) pacientu, kuriem ALAT bija vairāk nekā 3 reizes virs NAR, turpināja ārstēšanos ar ozanimodu, un viņiem rādītāja vērtības līmenī, kas bija mazāk nekā 3 reizes virs NAR, atgriezās aptuveni 2 līdz 4 nedēļās.

Kopumā kontrolētos ČK klīniskajos pētījumos zāļu lietošanas pārtraukšanas rādītājs aknu enzīmu paaugstināšanās dēļ bija 0,4% pacientu, kuri lietoja 0,92 mg ozanimoda, un neviens pacients placebo grupā.

Bradikardija

Pēc ozanimoda 0,23 mg sākotnējās devas vislielāko vidējo sirdsdarbības ātruma palēnināšanos, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, sēdus/guļus stāvoklī, novēroja 1. dienas 5. stundā (samazinājums par 1,2 reizēm/min MS klīniskajos pētījumos un par 0,7 reizēm/min ČK klīniskajos pētījumos), sākotnējā stāvoklī tas atjaunojās 6. stundā. Nepārtraukti palielinot devu, nebija klīniski nozīmīgas sirdsdarbības ātruma palēnināšanās.

MS klīniskajos pētījumos par bradikardiju ārstēšanas uzsākšanas dienā (1. dienā) ziņots 0,5% pacientu, kuri ārstēti ar ozanimodu, salīdzinot ar 0% pacientu, kuri ārstēti ar i.m. IFN β-1a. Pēc 1. dienas bradikardijas sastopamība bija 0,8% ozanimoda grupā, salīdzinot ar 0,7% i.m. IFN β-1a grupā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacienti, kuriem novēroja bradikardiju, parasti nebija simptomu. Sirdsdarbības ātrumu, kas lēnāks par 40 sitieniem minūtē, nenovēroja.

MS klīniskajos pētījumos par pirmās pakāpes atrioventrikulāru blokādi ziņots 0,6% (5/882) pacientu, kuri lietoja ozanimodu, salīdzinot ar 0,2% (2/885) pacientu, kuri i.m. saņēma IFN β-1a. No gadījumiem saistībā ar ozanimodu par 0,2% ziņots 1. dienā un 0,3% ziņots pēc 1 dienas.

ČK klīniskajos pētījumos zāļu lietošanas uzsākšanas periodā par bradikardiju ārstēšanas uzsākšanas dienā (1. dienā) ziņots 0,2% pacientu, kuri ārstēti ar ozanimodu, un nevienam no pacientiem, kuri saņēma placebo. Pēc 1. dienas par bradikardiju ziņots 0,2% pacientu, kuri ārstēti ar ozanimodu. Par bradikardiju netika ziņots uzturošās terapijas periodā.

Asinsspiediena paaugstināšanās

MS klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri ārstēti ar ozanimodu, sistoliskā spiediena vidējā paaugstināšanās bija aptuveni 1–2 mm Hg, salīdzinot ar i.m. IFN β-1a, un diastoliskā spiediena vidējā paaugstināšanās – aptuveni 1 mm Hg, salīdzinot ar i.m. IFN β-1a. Sistoliskā spiediena paaugstināšanos pirmo reizi konstatēja pēc apmēram 3 mēnešiem kopš ārstēšanas sākuma, un visu ārstēšanas laiku tas saglabājās stabils.

Ar hipertensiju saistīti notikumi (hipertensija, esenciāla hipertensija un asinsspiediena paaugstināšanās) kā nevēlama blakusparādība ziņoti 4,5% pacientu, kuri ārstēti ar ozanimodu 0,92 mg, un 2,3% pacientu, kuri ārstēti ar i.m. IFN β-1a.

ČK klīniskajos pētījumos zāļu lietošanas uzsākšanas periodā pacientiem, kuri tika ārstēti ar ozanimodu, sistoliskā spiediena vidējā paaugstināšanās bija 1,4 mm Hg, salīdzinot ar placebo (3,7 un 2,3 mm Hg) un diastoliskā spiediena vidējā paaugstināšanās bija 1,7 mm Hg, salīdzinot ar placebo (2,3 un 0,6 mm Hg). Uzturošās terapijas periodā pacientiem, kuri tika ārstēti ar ozanimodu, sistoliskā spiediena vidējā paaugstināšanās bija 3,6 mm Hg, salīdzinot ar placebo (5,1 un 1,5 mm Hg), un diastoliskā spiediena vidējā paaugstināšanās bija 1,4 mm Hg, salīdzinot ar placebo (2,2 un 0,8 mm Hg).

Par hipertensiju kā nevēlamu blakusparādību ziņots 1,2% pacientu, kuri zāļu lietošanas uzsākšanas periodā ārstēti ar 0,92 mg ozanimoda, un nevienam no pacientiem, kuri saņēma placebo. Uzturošās terapijas periodā par hipertensiju ziņots 2,2% pacientu katrā terapijas grupā. Par hipertensīvu krīzi ziņots diviem pacientiem, kuri lietoja ozanimodu, kuri atveseļojās bez ārstēšanas pārtraukšanas, un vienam pacientam, kurš saņēma placebo.

Limfocītu skaita asinīs samazināšanās

MS klīniskajos pētījumos 3,3% pacientu un ČK kontrolētos klīniskajos pētījumos 3% pacientu limfocītu skaits samazinājās zem $0,2 \times 10^9/l$, šīs vērtības parasti uzlabojās, pārsniedzot $0,2 \times 10^9/l$, turpinot ārstēšanu ar ozanimodu.

Infekcijas

MS klīniskajos pētījumos vispārējais infekciju rādītājs (35%) ozanimoda 0,92 mg grupā bija līdzīgs rādītājam i.m. IFN β-1a grupā. MS klīniskajos pētījumos vispārējais nopietnu infekciju rādītājs ozanimoda grupā (1%) un i.m. IFN β-1a grupā (0,8%) bija līdzīgs.

ČK klīniskajos pētījumos zāļu lietošanas uzsākšanas periodā vispārējais infekciju rādītājs un nopietnu infekciju rādītājs gan ozanimodu, gan placebo saņēmējiem pacientiem bija līdzīgs (attiecīgi 9,9%, salīdzinot ar 10,7%, un 0,8%, salīdzinot ar 0,4%). Uzturošās terapijas periodā vispārējais infekciju rādītājs pacientiem, kuri ārstēti ar ozanimodu, bija augstāks nekā pacientiem, kuri saņēma placebo (23%, salīdzinot ar 12%), un nopietnu infekciju rādītājs bija līdzīgs (0,9%, salīdzinot ar 1,8%).

Ozanimods paaugstināja herpesvīrusu infekciju, augšējo elpceļu infekciju un urīnceļu infekciju risku.

Herpesvīrusu infekcijas

MS klīniskajos pētījumos *herpes zoster* kā nevēlama blakusparādība ziņota 0,6% pacientu, kuri ārstēti ar 0,92 mg ozanimoda, un 0,2% pacientu, kuri i.m. saņēma IFN β-1a.

ČK klīniskajos pētījumos zāļu lietošanas uzsākšanas periodā par *herpes zoster* ziņots 0,4% pacientu, kuri lietoja 0,92 mg ozanimoda, un nevienam no pacientiem, kuri saņēma placebo. Uzturošās terapijas periodā par *herpes zoster* ziņots 2,2% pacientu, kuri lietoja 0,92 mg ozanimoda, un 0,4% pacientu, kuri saņēma placebo. Nevienam pacientam infekcija nebija smaga vai diseminēta.

Elpošanas sistēma

Ozanimoda terapijas laikā novēroja forsētas izelpas tilpuma 1 sekundē (*forced expiratory volume in 1 second, FEV1*) un forsētas vitālās kapacitātes (*forced vital capacity, FVC*) nelielu no devas atkarīgu samazināšanos. MS klīniskajos pētījumos ārstēšanas 3. un 12. mēnesī *FEV1* (*FVC*) izmaiņu mediāna, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, ozanimoda 0,92 mg grupā bija attiecīgi -0,07 l un -0,1 l (-0,05 l un -0,065 l), bet IFN β-1a grupā izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija mazākas (*FEV1*: -0,01 l un -0,04 l, *FVC*: 0,00 l un -0,02 l).

Līdzīgi kā MS klīniskajos pētījumos, ČK klīniskajos pētījumos zāļu lietošanas uzsākšanas periodā, lietojot ozanimodu, novēroja nelielu plaušu funkcionālo testu rezultātu vidējo samazināšanos (*FEV1* un *FVC*), salīdzinot ar placebo. Uzturošās terapijas periodā, ilgstoši ārstējot ar ozanimodu, turpmāku samazināšanos nenovēroja, un šīs nelielās izmaiņas plaušu funkcionālo testu rezultātos bija atgriezeniskas pacientiem, kurus atkārtoti randomizēja placebo saņemšanai.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pacienti, kuri pārdozējuši ozanimodu, jākontrolē, vai nerodas bradikardijas pazīmes un simptomi, kas var ietvert kontroli nakts laikā. Regulāri jāmēra sirdsdarbības ātrums un asinsspiediens, kā arī jāreģistrē EKG (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Sirdsdarbības ātruma palēnināšanos, ko izraisījis ozanimods, var novērst ar parenterāli ievadāmu atropīnu vai izoprenalīnu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvie imūnsupresanti, ATKĶ kods: L04AA38

Darbības mehānisms

Ozanimods ir spēcīgs sfingozīna 1-fosfāta (S1P) receptora modulators, kas ar lielu afinitāti saistās ar sfingozīna 1-fosfāta 1 un 5. tipa receptoriem. Ozanimods izrāda minimālu vai vispār neuzrāda aktivitāti pret S1P₂, S1P₃ un S1P₄. *In vitro* ozanimods un tā galvenie aktīvie metabolīti uzrāda līdzīgu aktivitāti

un selektivitāti pret S1P₁ un S1P₅. Mehānisms, kā ozanimods terapeitiski iedarbojas MS un ČK gadījumā, nav zināms, taču tas var būt saistīts ar to, ka samazinās limfocītu pārvietošanās uz centrālo nervu sistēmu (CNS) un zarnām.

Ozanimoda ierosinātajam limfocītu skaita samazinājumam perifērajā asinsritē ir atšķirīga ietekme uz leikocītu apakšpopulācijām, un vairāk samazinās to šūnu skaits, kas iesaistās adaptīvās imūnās atbildes reakcijās. Ozanimodam ir minimāla ietekme uz šūnām, kas ir iesaistītas dabiskās imūnās atbildes reakcijās un kas veicina imūnuzraudzību.

Ozanimods plaši metabolizējas cilvēka organismā, veidojot vairākus cirkulējošus aktīvos metabolītus, tai skaitā divus galvenos metabolītus (skatīt 5.2. apakšpunktu). Cilvēkam apmēram 94% no cirkulējošo kopējo aktīvo vielu iedarbības ir ozanimoda (6%) un divu galveno metabolītu CC112273 (73%) un CC1084037 (15%) iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Farmakodinamiskā iedarbība

Limfocītu skaita perifērajās asinīs samazināšanās

Aktīvi kontrolētos MS un placebo kontrolētos ČK klīniskajos pētījumos vidējais limfocītu skaits pēc 3 mēnešiem samazinājās aptuveni līdz 45% no sākotnējā skaita (aptuvenais vidējais limfocītu skaits asinīs $0,8 \times 10^9/l$) un ārstēšanas ar ozanimodu laikā saglabājās stabils. Pēc ozanimoda 0,92 mg lietošanas pārtraukšanas laika mediāna, līdz limfocītu skaits perifērajās asinīs atjaunojās normas diapazonā, bija aptuveni 30 dienas, aptuveni 80–90% pacientu tas atjaunojās normas diapazonā 3 mēnešu laikā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Fekālā kalprotektīna (FKP) līmeņa pazemināšanās

ČK pacientiem ārstēšana ar ozanimodu zāļu lietošanas uzsākšanas periodā izraisīja iekaisuma marķiera fekālā kalprotektīna (FKP) līmeņa pazemināšanos, un tāds tas saglabājās visā uzturošās terapijas periodā.

Sirdsdarbības ātrums un ritms

Uzsākot lietošanu, ozanimods var izraisīt pārejošu sirdsdarbības ātruma palēnināšanos (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Šī negatīvā hronotropā iedarbība ir mehāniski saistīta ar to, ka aktivizējas ar G proteīnu saistītie iekšēji rektificējoši kālija (GIRK) kanāli, ozanimodam un tā aktīvajiem metabolītiem stimulējot S1P₁ receptorus, un tas izraisa šūnu hiperpolarizāciju un samazinātu uzbudināmību, maksimālo iedarbību uz sirdsdarbības ātrumu novērojot 5 stundu laikā pēc devas lietošanas. Funkcionālā antagonisma uz S1P₁ receptoriem dēļ devas palielināšanas shēma ar secīgu ozanimoda 0,23 mg, pēc tam 0,46 mg un 0,92 mg lietošanu padara nejutīgus GIRK kanālus, līdz tiek sasniegta uzturošā deva. Pēc devas palielināšanas perioda, nepārtraucot ozanimoda lietošanu, sirdsdarbības ātrums atjaunojas sākotnējā stāvoklī.

QT intervāla pagarināšanas iespēja

Randomizētā, pozitīvi un placebo kontrolētā pilnīgā QT pētījumā, izmantojot 14 dienu devas palielināšanas shēmu 0,23 mg dienā 4 dienas, 0,46 mg dienā 3 dienas, 0,92 mg dienā 3 dienas un 1,84 mg dienā 4 dienas veselīgiem cilvēkiem, netika iegūti QTc pagarināšanās pierādījumi, ko parāda 95% vienpusējā ticamības intervāla (TI) augšējā robeža, kas bija mazāka par 10 ms. Ozanimoda un galveno aktīvo metabolītu CC112273 un CC1084037 koncentrācijas-QTc analīze, izmantojot citā 1. fāzes pētījumā iegūtus datus, uzrādīja modelēšanā iegūtā QTc (koriģēts pēc placebo un sākotnējā stāvokļa) 95% TI augšējo robežu mazāku par 10 ms maksimālajās koncentrācijās, kas sasniegtas ar ozanimoda devām $\geq 0,92$ mg vienreiz dienā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Multiplā skleroze

Ozanimodu novērtēja divos randomizētos, dubultmaskētos, divkārtslēptos, paralēlu grupu, aktīvi kontrolētos līdzīga plānojuma klīniskajos pētījumos ar līdzīgiem mērķa kritērijiem pacientiem ar recidivējoši remitējošu MS (RRMS). 1. pētījums – SUNBEAM – bija 1 gadu ilgs pētījums, kurā

pacientiem turpināja nozīmēto ārstēšanu pēc 12. mēneša līdz pēdējais iesaistītais pacients pabeidza pētījumu. 2. pētījums – RADIANCE – bija 2 gadus ilgs pētījums.

Ozanimoda deva bija 0,92 mg un 0,46 mg iekšķīgi vienreiz dienā, sākuma deva bija 0,23 mg 1.–4. dienā, pēc tam to palielināja līdz 0,46 mg 5.–7. dienā, 8. dienā un vēlāk lietoja nozīmēto devu. IFN β -1a, aktīvo salīdzinājuma zāļu, deva bija 30 μ g, ko ievadīja intramuskulāri vienreiz nedēļā. Abos pētījumos iekļāva pacientus ar aktīvu slimību, kas definēta šādi: iepriekšējā gadā bijis vismaz viens recidīvs vai iepriekšējos divos gados viens recidīvs ar pierādījumu par vismaz gadolīniju uzkrājošu (*gadolinium-enhancing, GdE*) bojājumu iepriekšējā gadā un izvērstās invaliditātes statusa skalas (*Expanded Disability Status Scale, EDSS*) punktu skaits no 0 līdz 5,0.

Neiroloģiskus izmeklējumus veica pētījuma sākumā, ik pēc 3 mēnešiem un laikā, kad bija aizdomas par recidīvu. MRI izmeklējumus veica pētījuma sākumā (1. un 2. pētījums), pēc 6 mēnešiem (pētījums SUNBEAM), pēc 1 gada (1. un 2. pētījums) un pēc 2 gadiem (pētījums RADIANCE).

Primārais iznākums gan pētījumā SUNBEAM, gan pētījumā RADIANCE bija recidīvu gada rādītājs (*annualised relapse rate, ARR*) ārstēšanas periodā (vismaz 12 mēneši) pētījumā SUNBEAM un 24 mēnešos pētījumā RADIANCE. Galvenie sekundārie iznākuma rādītāji ietvēra 1) jaunu vai plašāku T2 hiperintensīvu bojājumu skaitu MRI 12 un 24 mēnešu laikā, 2) T1 *GdE* bojājumu skaitu MRI pēc 12 un 24 mēnešiem un 3) laiku līdz apstiprinātai invaliditātes progresēšanai, kas definēta kā EDSS novērtējuma palielināšanās par vismaz 1 punktu salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, kas saglabājās 12 nedēļas. Apstiprinātu invaliditātes progresēšanu prospektīvi novērtēja 1. un 2. pētījuma apvienotajā analīzē.

Pētījumā SUNBEAM 1346 pacientus randomizēja, lai saņemtu ozanimoda 0,92 mg (n = 447), ozanimoda 0,46 mg (n = 451) vai i.m. IFN β -1a (n = 448); 94% ar ozanimodu 0,92 mg ārstēto pacientu, 94% ar ozanimodu 0,46 mg ārstēto pacientu un 92% ar i.m. IFN β -1a ārstēto pacientu pabeidza pētījumu. Pētījumā RADIANCE 1313 pacientus randomizēja, lai saņemtu ozanimoda 0,92 mg (n = 433), ozanimoda 0,46 mg (n = 439) vai i.m. IFN β -1a (n = 441); 90% ar ozanimodu 0,92 mg ārstēto pacientu, 85% ar ozanimodu 0,46 mg ārstēto pacientu un 85% ar i.m. IFN β -1a ārstēto pacientu pabeidza pētījumu. Šajos 2 pētījumos iesaistīto pacientu vidējais vecums bija 35,5 gadi (diapazons 18–55), 67% bija sievietes, vidējais laiks kopš MS simptomu parādīšanās bija 6,7 gadi. *EDSS* punktu skaita mediāna pētījuma sākumā bija 2,5; aptuveni viena trešdaļa pacientu bija ārstēti ar slimību modificējošu terapiju (*disease-modifying therapy – DMT*), pārsvarā interferonu vai glatiramēra acetātu. Pētījuma sākumā recidīvu vidējais skaits iepriekšējā gadā bija 1,3, un 45% pacientu bija viens vai vairāki Gd uzkrājoši T1 bojājumi (vidēji 1,7).

Pētījuma SUNBEAM un pētījuma RADIANCE rezultāti ir norādīti 3. tabulā. Ozanimoda 0,92 mg efektivitāte ir pierādīta, novērojot devas iedarbību attiecībā uz 3. tabulā norādītajiem pētījuma mērķa kritērijiem. 0,46 mg efektivitātes pierādījums nebija tik pārliecinošs, jo, ņemot vērā izvēlēto negatīvā binominālā modeļa stratēģiju, šī deva neuzrādīja nozīmīgu iedarbību attiecībā uz primāro mērķa kritēriju pētījumā RADIANCE.

3. tabula. Galvenie klīniskie un MRI mērķa kritēriji RMS pacientiem 1. pētījumā SUNBEAM un 2. pētījumā RADIANCE

Mērķa kritēriji	SUNBEAM (≥1 gads)*		RADIANCE (2 gadi)	
	Ozanimods 0,92 mg (n = 447) %	I.m. IFN β-1a 30 µg (n = 448) %	Ozanimods 0,92 mg (n = 433) %	I.m. IFN β-1a 30 µg (n = 441) %
Klīniskie mērķa kritēriji				
Recidīvu gada rādītājs (primārais mērķa kritērijs)	0,181	0,350	0,172	0,276
Relatīvais samazinājums	48% (p <0,0001)		38% (p <0,0001)	
Procentuālais īpatsvars bez recidīviem**	78% (p = 0,0002) ¹	66%	76% (p = 0,0012) ¹	64%
3 mēnešus ilgas apstiprinātas invaliditātes progresēšanas (AIP) procentuālais īpatsvars ^{†2} Riska attiecība (95% TI)	7,6% ozanimods, salīdzinot ar 7,8% i.m. IFN β-1a 0,95 (0,679; 1,330)			
6 mēnešus ilgas AIP procentuālais īpatsvars ^{†2#} Riska attiecība (95% TI)	5,8% ozanimods, salīdzinot ar 4,0% i.m. IFN β-1a 1,413 (0,922; 2,165)			
MRI mērķa kritēriji				
Jaunu vai plašāku T2 hiperintensīvu bojājumu vidējais skaits katrā MRI ³	1,465	2,836	1,835	3,183
Relatīvais samazinājums	48% (p <0,0001)		42% (p <0,0001)	
T1 bojājumu ar Gd uzkrāšanos vidējais skaits ⁴	0,160	0,433	0,176	0,373
Relatīvais samazinājums	63% (p <0,0001)		53% (p = 0,0006)	

* Vidējais ilgums bija 13,6 mēneši.

** Nominālā p vērtība mērķa kritērijiem, kas nav iekļauti hierarhiskajā testēšanā un kas nav koriģēti attiecībā uz daudzveidību.

[†] Invaliditātes progresēšana definēta kā EDSS novērtējuma punktu skaita palielināšanās par vismaz 1 punktu, kas apstiprināta 3 mēnešus vai 6 mēnešus vēlāk.

[#] 6 mēnešus ilgas AIP *post hoc* analizē, kurā bija iekļauti dati no atklātā pagarinājuma pētījuma (3. pētījums), RA (95% TI) bija 1,040 (0,730; 1,482).

¹ Log rangu tests.

² 1. un 2. pētījuma prospektīvi plānota apvienotā analīze.

³ 12 mēnešos 1. pētījumam un 24 mēnešos 2. pētījumam.

⁴ Pēc 12 mēnešiem 1. pētījumam un 24 mēnešiem 2. pētījumam.

Pētījumā SUNBEAM un pētījumā RADIANCE ārstēšanas ar ozanimodu 0,92 mg rezultātā samazinājās smadzeņu standartizētā tilpuma vidējās procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa, salīdzinot ar i.m. IFN beta-1a (attiecīgi -0,41%, salīdzinot ar -0,61%, un -0,71%, salīdzinot ar -0,94%, nominālā p vērtība <0,0001 abiem pētījumiem).

Pētījumos iesaistīja iepriekš ar DMT neārstētus un iepriekš ārstētus pacientus ar aktīvu slimību, kas noteikta pēc klīniskajām vai attēldiagnostikas izpausmēm. Pacientu grupu ar atšķirīgiem slimības aktivitātes sākotnējiem līmeņiem, tai skaitā ar aktīvu un ļoti aktīvu slimību, *post hoc* analīze uzrādīja, ka ozanimoda iedarbība uz klīniskajiem un attēldiagnostikas mērķa kritērijiem atbilda vispārējās populācijas rādītājiem.

Ilgtermiņa dati

Pacienti, kuri pabeidza 3. fāzes pētījumus SUNBEAM un RADIANCE, varēja iesaistīties atklātā pagarinājuma pētījumā (3. pētījums – DAYBREAK). 751 pacientam no sākotnēji randomizētajiem, lai saņemtu ozanimoda 0,92 mg un ārstētajiem līdz 3 gadiem, pēc ārstēšanas 2. gada (koriģētais) ARR bija 0,124.

Čūlainais kolīts

Ozanimoda drošumu un efektivitāti vērtēja divos daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos [TRUENORTH-I (zāļu lietošanas uzsākšanas periods) un TRUENORTH-M (uzturošās terapijas periods)] pieaugušajiem pacientiem, kuri jaunāki par 75 gadiem, ar vidēji smagu vai smagu aktīvu čūlaino kolītu. Pētījumā TRUENORTH-I iekļāva pacientus, kurus attiecībā 2:1 randomizēja 0,92 mg ozanimoda vai placebo grupā. Pēc 10 nedēļu ilgā zāļu lietošanas uzsākšanas perioda (TRUENORTH-I) sekoja 42 nedēļu ilgs randomizēts zāļu lietošanas pārtraukšanas/uzturošās terapijas periods (TRUENORTH-M), un ārstēšanas kopējais ilgums bija 52 nedēļas. ČK ārstēšanai ozanimods tika lietots monoterapijā (t.i., vienlaicīgi neizmantojot bioloģiskus līdzekļus un nekortikosteroīdus imūnsupresantus).

Pētījumā tika iekļauti pacienti ar vidēji smagu vai smagu aktīvu čūlaino kolītu, kas tika definēts sākumstāvoklī (0. nedēļa) kā Meijo rādītājs no 6 līdz 12, ieskaitot Meijo endoskopijas apakšrādītāju ≥ 2 .

TRUENORTH-I (zāļu lietošanas uzsākšanas pētījums)

Pētījumā TRUENORTH-I pacientus randomizēja 0,92 mg onezimoda iekšķīgai lietošanai vienu reizi dienā (n = 429) vai placebo (n = 216) grupā, sākot ar devas titrēšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pirms zāļu lietošanas uzsākšanas perioda un tā laikā pacienti vienlaicīgi saņēma aminosalicilātus (piemēram, mesalazīnu – 71%, sulfasalazīnu – 13%) un/vai perorālos kortikosteroīdus (33%) stabilā devā.

Nepietiekama atbildes reakcija un atbildes reakcijas zudums pret TNF blokatoriem vai to nepanesība bija 30% pacientu. No šiem pacientiem ar iepriekšēju bioloģisko zāļu terapiju 63% saņēma vismaz divas vai vairāk bioloģiskās zāles, ieskaitot TNF blokatorus, 36% nebija atbildes reakcijas pret vismaz vienu TNF blokatoru, 65% bija atbildes reakcijas zudums pret TNF blokatoru, 47% saņēma integrīna receptora blokatoru (piemēram, vedolizumabu). 41% pacientu nebija ieguvuma no imūnmodulatoriem un/vai bija to nepanesība. Sākumstāvoklī Meijo rādītāja mediāna bija 9: 65% pacientu tas bija tā bija 9 vai mazāka, un 35% pacientu – lielāka par 9.

Primārais mērķa kritērijs bija klīniskā remisija 10. nedēļā, un galvenie sekundārie mērķa kritēriji 10. nedēļā bija klīniskā atbildes reakcija, endoskopiskā izmeklējumā konstatēts uzlabojums un gļotādas sadzīšana.

10. nedēļā klīnisko remisiju, klīnisko atbildes reakciju, endoskopiskā izmeklējumā konstatētu uzlabojumu un gļotādas sadzīšanu ozanimoda grupā sasniedza nozīmīgi lielāka pacientu daļa nekā placebo grupā, kā parādīts 4. tabulā.

4. tabula. Pacientu daļa, kas sasniedza efektivitātes mērķa kritērijus zāļu lietošanas uzsākšanas periodā pētījumā TRUENORTH-I (10. nedēļā)

	Ozanimods 0,92 mg (N = 429)		Placebo (N = 216)		Terapiju atšķirība % ^a (95% TI)
	n	%	n	%	
Klīniskā remisija^b	79	18%	13	6%	12% (7,5; 17,2)^f
Bez iepriekšējas TNF blokatora lietošanas	66/299	22%	10/151	7%	
Iepriekš lietots TNF blokators	13/130	10%	3/65	5%	
Klīniskā atbildes reakcija^c	205	48%	56	26%	22% (14,4; 29,3)^f
Bez iepriekšējas TNF blokatora lietošanas	157/299	53%	44/151	29%	
Iepriekš lietots TNF blokators	48/130	37%	12/65	19%	

	Ozanimods 0,92 mg (N = 429)		Placebo (N = 216)		Terapiju atšķirība % ^a (95% TI)
	n	%	n	%	
Endoskopiskā izmeklējumā konstatēts uzlabojums^d	117	27%	25	12%	16% (9,7; 21,7)^f
Bez iepriekšējas TNF blokatora lietošanas	97/299	32%	18/151	12%	
Iepriekš lietots TNF blokators	20/130	15%	7/65	11%	
Gļotādas sadzīšana^e	54	13%	8	4%	9% (4,9; 12,9)^g
Bez iepriekšējas TNF blokatora lietošanas	47/299	16%	6/151	4%	
Iepriekš lietots TNF blokators	7/130	5%	2/65	3%	

TI = ticamības intervāls; TNF = tumora nekrozes faktors.

^a Terapiju atšķirība (koriģēta pēc stratifikācijas faktoriem: iepriekšējās TNF blokatoru un kortikosteroīdu lietošanas sākumstāvoklī).

^b Klīniskā remisija ir definēta kā: taisnās zarnas asiņošanas apakšrādītājs (*rectal bleeding subscore*, RBS) = 0, vēdera izejas biežuma apakšrādītājs (*stool frequency subscore*, SFS) ≤1 (un SFS samazinājums par ≥1 punktu no sākumstāvokļa) un endoskopijas apakšrādītājs ≤1 bez plaisāšanas.

^c Klīniskā atbildes reakcija ir definēta kā 9 punktu Meijo rādītāja samazinājums no sākumstāvokļa par ≥2 punktiem un ≥35% un RBS samazinājums no sākumstāvokļa par ≥1 vai absolūtais RBS ≤1 punkts.

^d Endoskopiskā izmeklējumā konstatēts uzlabojums ir definēts kā Meijo endoskopijas rādītājs ≤1 bez plaisāšanas.

^e Gļotādas sadzīšana ir definēta kā Meijo endoskopijas rādītājs ≤1 punkts bez plaisāšanas un histoloģiskā izmeklējumā konstatēta remisija (Gebosa rādītājs <2,0, kas norāda uz neitrofilo leukocītu neesamību epitēlija kriptās vai *lamina propria*, eozinofilo leukocītu skaita nepalielināšanās un kriptu saglabāšanās, erozijas neesamība, čūlu neesamība vai granulācijas audu neesamība).

^f p <0,0001.

^g p <0,001.

Taisnās zarnas asiņošanas (RBS) un vēdera izejas (SFS) biežuma apakšrādītāji

Ar ozanimodu ārstētajiem pacientiem jau 2. nedēļā (tas ir, 1 nedēļu pēc noteiktās 7 dienu ilgās devas titrēšanas pabeigšanas) novēroja taisnās zarnas asiņošanas un vēdera izejas biežuma apakšrādītāju samazinājumu. Nomināli ievērojami lielāka pētāmo personu daļa, kas lietoja 0,92 mg ozanimoda, salīdzinājumā ar tiem, kas lietoja placebo, sasniedza simptomu remisiju, kuru izteica RBS = 0 un SFS ≤1 un samazināšanās par ≥1, salīdzinot ar sākumstāvokli, 5. nedēļā (27% un 15%) un zāļu lietošanas uzsākšanas periodā 10. nedēļā (37,5% un 18,5%).

Pacientiem, kuriem SFS un/vai RBS samazinājās vismaz par 1 punktu, salīdzinot ar sākumstāvokli, bet TRUENORTH-I pētījuma 10. nedēļā nesaņiedza klīnisko atbildes reakciju vai klīnisko remisiju, pēc papildu 5 nedēļu ilgās ozanimoda lietošanas simptomu remisiju novēroja biežāk, 21% (26/126). Simptomu remisijas biežums šiem pacientiem turpināja pieaugt papildu 46 ārstēšanas nedēļās, 50% (41/82).

TRUENORTH-M (uzturošās terapijas pētījums)

Lai pacientus varētu randomizēt ārstēšanai uzturošās terapijas pētījumā (TRUENORTH-M), tiem bija jālieto 0,92 mg ozanimoda un zāļu lietošanas uzsākšanas perioda 10. nedēļā jābūt klīniskajai atbildes reakcijai. Varēja iekļaut pacientus, kuri bija piedalījušies pētījumā TRUENORTH-I vai kas bija grupā, kuras dalībnieki nemaskētā veidā saņēma 0,92 mg ozanimoda. Pacientus atkārtoti randomizēja dubultmaskētā veidā (attiecībā 1:1) 0,92 mg ozanimoda (n = 230) vai placebo (n = 227) saņemšanai 42 nedēļas ilgi. Kopējais pētījuma ilgums bija 52 nedēļas, aptverot zāļu lietošanas uzsākšanas un uzturošās terapijas periodus. Efektivitāti izvērtēja 52. nedēļā. Vienlaicīgajai aminosalicilātu lietošanai bija jābūt stabilai līdz 52. nedēļai. Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņēma kortikosteroīdus, bija pakāpeniski jāsamazina deva, uzsākot uzturošās terapijas periodu.

Pētījuma uzsākšanas brīdī 35% pacientu bija klīniskā remisija, 29% pacientu lietoja kortikosteroīdus un 31% pacientu iepriekš bija ārstējušies ar TNF blokatoriem.

Kā parādīts 5. tabulā, primārais mērķa kritērijs bija pacientu daļa, kam 52. nedēļā bija klīniskā remisija. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji 52. nedēļā bija pacientu daļa ar klīnisko atbildes reakciju,

endoskopiskā izmeklējumā konstatētu uzlabojumu, klīniskās remisijas saglabāšanos 52. nedēļā pacientiem, kuriem tā bija iestājusies 10. nedēļā, klīnisko remisiju bez kortikosteroīdu lietošanas, gļotādas sadzīšanu un ilgstošu klīnisko remisiju.

5. tabula. Pacientu daļa, kas sasniedza efektivitātes mērķa kritērijus uzturošās terapijas periodā pētījumā TRUENORTH-M (52. nedēļā)

	Ozanimods 0,92 mg (N = 230)		Placebo (N = 227)		Terapiju atšķirība % ^b (95% TI)
	n	%	n	%	
Klīniskā remisija^b	85	37%	42	19%	19% (10,8; 26,4)ⁱ
Bez iepriekšējas TNF blokatora lietošanas	63/154	41%	35/158	22%	
Iepriekš lietots TNF blokators	22/76	29%	7/69	10%	
Klīniskā atbildes reakcija^c	138	60%	93	41%	19% (10,4; 28,0)ⁱ
Bez iepriekšējas TNF blokatora lietošanas	96/154	62%	76/158	48%	
Iepriekš lietots TNF blokators	42/76	55%	17/69	25%	
Endoskopiskā izmeklējumā konstatēts uzlabojums^d	105	46%	60	26%	19% (11,0; 27,7)^j
Bez iepriekšējas TNF blokatora lietošanas	77/154	50%	48/158	30%	
Iepriekš lietots TNF blokators	28/76	37%	12/69	17%	
Klīniskās remisijas saglabāšanās 52. nedēļā pacientu apakšgrupā, kuriem bija remisija 10. nedēļā^e	41/79	52%	22/75	29%	24% (9,1; 38,6)^k
Bez iepriekšējas TNF blokatora lietošanas	37/64	58%	19/58	33%	
Iepriekš lietots TNF blokators	4/15	27%	3/17	18%	
Klīniskā remisija bez kortikosteroīdu lietošanas^f	73	32%	38	17%	15% (7,8; 22,6)^j
Bez iepriekšējas TNF blokatora lietošanas	55/154	36%	31/158	20%	
Iepriekš lietots TNF blokators	18/76	24%	7/69	10%	
Gļotādas sadzīšana^g	68	30%	32	14%	16% (8,2; 22,9)^j
Bez iepriekšējas TNF blokatora lietošanas	51/154	33%	28/158	18%	
Iepriekš lietots TNF blokators	17/76	22%	4/69	6%	
Ilgstoša klīniskā remisija^h	41	18%	22	10%	8% (2,8; 13,6)^l
Bez iepriekšējas TNF blokatora lietošanas	37/154	24%	19/158	12%	
Iepriekš lietots TNF blokators	4/76	5%	3/69	4%	

TI = ticamības intervāls; TNF = tumora nekrozes faktors.

^a Terapiju atšķirība (koriģēta pēc stratifikācijas faktoriem: klīniskā remisija un vienlaicīga kortikosteroīdu lietošana 10. nedēļā).

^b Klīniskā remisija ir definēta kā: RBS = 0 punktu, SFS ≤1 punkts (un SFS samazinājums par ≥1 punktu no sākumstāvokļa) un endoskopijas apakšrādītājs ≤1 punkts bez plaisāšanas.

^c Klīniskā atbildes reakcija ir definēta kā 9 punktu Meijo rādītāja samazinājums no sākumstāvokļa par ≥2 punktiem un ≥35% un RBS samazinājums no sākumstāvokļa par ≥1 punktu vai absolūtais RBS ≤1 punkts.

^d Endoskopiskā izmeklējumā konstatēts uzlabojums ir definēts kā endoskopijas apakšrādītājs ≤1 punkts bez plaisāšanas.

^e Remisijas saglabāšanās ir definēta kā klīniskā remisija 52. nedēļā pacientu apakšgrupā, kuriem bija klīniskā remisija 10. nedēļā.

^f Remisija bez kortikosteroīdu lietošanas ir definēta kā klīniskā remisija 52. nedēļā, nelietojot kortikosteroīdus ≥ 12 nedēļas.

^g Gļotādas sadzīšana ir definēta kā Meijo endoskopijas rādītājs ≤ 1 punkts bez plaisāšanas un histoloģiska remisija (Gebosa rādītājs $< 2,0$, norādot uz neitrofilo leikocītu neesamību epitēlija kriptās vai *lamina propria*, eozinofilo leikocītu skaita nepalielināšanos un kriptu saglabāšanos, erozijas neesamība, čūlu neesamība vai granulācijas audu neesamība).

^h Ilgstoša klīniskā remisija ir definēta kā klīniskā remisija 10. nedēļā un 52. nedēļā visām pētāmajām personām, kas uzsāka uzturošās terapijas periodu.

ⁱ $p < 0,0001$.

^j $p < 0,001$.

^k $p = 0,0025$.

^l $p = 0,0030$.

Gļotādas atvaseļošanās bez steroīdiem un (2 komponentu) simptomu remisija bez steroīdiem
52. nedēļā ievērojami lielāka daļa pacientu, kuri nepārtraukti tika ārstēti ar 0,92 mg ozanimoda, salīdzinot ar atkārtoti randomizētiem pacientiem, kuri lietoja placebo, sasniedza simptomu remisiju bez kortikosteroīdu lietošanas (vismaz 12 nedēļas) (42,2% ozanimoda lietotāju grupā un 30,4% placebo lietotāju grupā), un endoskopisku uzlabošanos bez kortikosteroīdu lietošanas (vismaz 12 nedēļas) (40,0% ozanimoda lietotāju grupā un 23,3% placebo lietotāju grupā).

Histoloģiskā izmeklējumā konstatēta remisija 10. un 52. nedēļā

Histoloģiskā izmeklējumā konstatēta remisija (kas definēta kā Gebosa indeksa rādītājs $< 2,0$ punkti) tika novērtēta 10. nedēļā pētījumā TRUENORTH-I un 52. nedēļā pētījumā TRUENORTH-M.

Nozīmīgi lielāka ar 0,92 mg ozanimoda ārstēto pacientu daļa 10. nedēļā sasniedza histoloģiskā izmeklējumā konstatētu remisiju (18%), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (7%).

52. nedēļā novēroja šīs ietekmes saglabāšanos, jo histoloģiskā izmeklējumā konstatēta remisija bija nozīmīgi lielākai ar 0,92 mg ozanimoda ārstēto pacientu daļai (34%), nekā pacientiem, kuri saņēma placebo (16%).

Ilgtermiņa dati

Pacienti, kuri zāļu lietošanas uzsākšanas perioda beigās nesaņiedza klīnisko atbildes reakciju, zaudēja atbildes reakciju uzturošās terapijas periodā vai pabeidza TRUENORTH pētījumu, bija piemēroti dalībai atklātā pagarinājuma (*open label extension*, OLE) pētījumā un saņēma 0,92 mg ozanimoda.

Pacientiem, kuri piedalījās OLE, klīniskā remisija, klīniskā atbildes reakcija, endoskopiskā uzlabošanās un simptomu remisija kopumā saglabājās līdz 142. nedēļai. Šajā pagarinājuma pētījuma pacientiem ar čūlaino kolītu (ar vidējo ārstēšanas ilgumu 22 mēneši) netika konstatētas jaunas bažas par drošumu.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ozanimodam vienā vai vairākās pediatrikās populācijās apakšgrupās ar MS un ČK (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ozanimods plaši metabolizējas cilvēka organismā, veidojot vairākus cirkulējošus aktīvos metabolītus, tai skaitā divus galvenos aktīvos metabolītus, CC112273 un CC1084037, kuru aktivitāte un selektivitāte pret S1P₁ un S1P₅ ir līdzīga primārajām zālēm. Ozanimoda, CC112273 un CC1084037 maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un laukums zem līknes (AUC) palielinājās proporcionāli ozanimoda devai diapazonā no 0,46 mg līdz 0,92 mg (0,5–1 reizi pārsniedz ieteicamo devu). Pēc vairāku devu lietošanas aptuveni 94% no cirkulējošajām kopējām aktīvajām vielām ir ozanimods (6%), CC112273 (73%) un CC1084037 (15%). Lietojot devu 0,92 mg iekšķīgi vienreiz dienā RRMS ārstēšanai, ģeometriskā vidējā [variācijas koeficients (VK%)] C_{max} un AUC_{0-24h} vērtība līdzsvara koncentrācijā bija attiecīgi 231,6 pg/ml (37,2%) un 4223 pg*h/ml (37,7%) ozanimodam un attiecīgi 6378 pg/ml (48,4%) un 132 861 pg*h/ml (45,6%) CC112273. C_{max} un AUC_{0-24h} vērtība CC1084037 bija apmēram 20% no CC112273 vērtībām. Faktori, kas ietekmē CC112273, attiecas uz CC1084037, jo šie metabolīti savstarpēji konvertējas. Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka pacientiem ar recidivējošu MS un ČK šie farmakokinētikas rādītāji nozīmīgi neatšķiras.

Uzsūkšanās

Ozanimoda T_{max} ir aptuveni 6–8 stundas. CC112273 T_{max} ir aptuveni 10 stundas. Ozanimoda lietošana kopā ar ēdienu ar augstu tauku un kaloriju saturu neietekmēja ozanimoda iedarbību (C_{max} un AUC). Tāpēc ozanimodu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Ozanimoda vidējais (VK%) šķietamais izklijes tilpums (Vz/F) bija 5590 l (27%), kas liecina par plašu izklijedi audos. Ar cilvēka plazmas proteīniem saistās aptuveni 98,2% ozanimoda. Ar cilvēka plazmas proteīniem saistās aptuveni 99,8% un 99,3% attiecīgi CC112273 un CC1084037.

Biotransformācija

Ozanimods plaši metabolizējas vairākos biotransformācijas ceļos, tai skaitā ar aldehīda dehidrogenāzes un spirta dehidrogenāzes (ALDH/ADH), citohroma P450 (CYP) izoformas 3A4 un 1A1 un zarnu mikrofloras palīdzību, un neviena enzīmu sistēma nedominē vispārējā metabolismā. Pēc atkārtotas devas lietošanas divu galveno aktīvo metabolītu CC112273 un CC1084037 AUC pārsniedz ozanimoda AUC attiecīgi 13 reizes un 2,5 reizes. *In vitro* pētījumi liecināja, ka monoamīna oksidāze B (MAO-B) atbild par CC112273 veidošanos (iesaistoties sekundāram aktīvajam starpmetabolītam RP101075), bet CYP2C8 un oksidoreduktāzes ir iesaistītas CC112273 metabolismā. CC1084037 veidojas tieši no CC112273 un atgriezeniski metabolizējas par CC112273. Šo 2 aktīvo metabolītu savstarpējo konversiju mediē karbonila reduktāzes (CBR), aldo-keto reduktāze (AKR) 1C1/1C2 un/vai 3β- un 11β-hidroksisteroīdu dehidrogenāze (HSD).

Eliminācija

Ozanimoda vidējais (VK%) šķietamais perorālais klīrenss bija aptuveni 192 l/h (37%). Ozanimoda vidējais (VK%) eliminācijas pusperiods plazmā ($t_{1/2}$) bija aptuveni 21 stunda (15%). Ozanimoda līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 7 dienās, aprēķinātais uzkrāšanās koeficients pēc 0,92 mg atkārtotas iekšķīgas lietošanas vienreiz dienā bija aptuveni 2.

RMS pacientiem ar modeļiem pamatotais CC112273 vidējais (VK%) efektīvais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija apmēram 11 dienas (104%), vidējais (VK%) laiks līdz līdzsvara koncentrācijai bija apmēram 45 dienas (45%), un uzkrāšanās koeficients bija aptuveni 16 (101%), kas liecina par CC112273 pārsvaru pār ozanimodu. Terminālajā fāzē CC112273 un tā tiešā metabolīta CC1084037, kas savstarpēji konvertējas, koncentrācija plazmā samazinājās paralēli, abiem metabolītiem iegūstot līdzīgu $t_{1/2}$. Paredzams, ka CC1084037 līdzsvara stāvokļa sasniegšana un uzkrāšanās koeficients ir līdzīgs CC112273.

Pēc vienas iekšķīgas [¹⁴C]-ozanimoda 0,92 mg devas aptuveni 26% un 37% radioaktīvo savienojumu tika izvadīti attiecīgi ar urīnu un fecēm, un tie galvenokārt bija neaktīvie metabolīti. Ozanimoda, CC112273 un CC1084037 koncentrācijas urīnā bija niecīgas, kas liecina, ka klīrenss caur nierēm nav svarīgs ozanimoda, CC112273 un CC1084037 izvadīšanas ceļš.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Nieru darbības traucējumi

Īpašā nieru darbības traucējumu pētījumā pēc vienas iekšķīgas 0,23 mg ozanimoda devas ozanimoda un CC112273 iedarbība (AUC_{last}) pacientiem ar terminālu nieru mazspēju (n = 8) bija attiecīgi aptuveni par 27% spēcīgāka un par 23% vājāka, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību (n = 8). Pamatojoties uz šo pētījumu, nieru darbības traucējumi klīniski nozīmīgi neietekmēja ozanimoda vai CC112273 farmakokinētiku. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Aknu darbības traucējumi

Vienas devas un vairāku devu pētījumos pacientiem ar hronisku aknu slimību viegli vai vidēji smagi hroniski aknu darbības traucējumi (A un B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) būtiski neietekmēja ozanimoda un galvenā metabolīta CC112273 farmakokinētiku 1., 5. vai 8. devas lietošanas dienā. Pēc

devas palielināšanas otrajā pētījumā 0,92 mg ozanimoda lietošana izraisīja CC112273 un CC1084037 vidējā nesaistītā AUC_{0-last} palielināšanos (noteikts līdz 64 dienām pēc devas) pētāmajām personām ar viegliem vai vidēji smagiem hroniskiem aknu darbības traucējumiem no 99,64% līdz 129,74%, salīdzinot ar veselīgiem kontroles pacientiem. Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem hroniskiem aknu darbības traucējumiem (A un B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ieteicams pabeigt 7 dienu devas palielināšanas shēmu un pēc tam lietot 0,92 mg reizi divās dienās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ozanimoda farmakokinētiku nevērtēja pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka CC112273 ekspozīcija līdzsvara koncentrācijā (AUC) par 65 gadiem vecākiem pacientiem bija aptuveni par 3–4% lielāka nekā pacientiem 45–65 gadu vecumā un par 27% lielāka nekā pieaugušiem pacientiem, kuri jaunāki par 45 gadiem. Farmakokinētika gados vecākiem pacientiem nozīmīgi neatšķiras.

Pediatriskā populācija

Dati par ozanimoda lietošanu pediatriskajiem pacientiem vai pusaudžiem (<18 gadi) nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumos ar pelēm (līdz 4 nedēļām), žurkām (līdz 26 nedēļām) un pērtiķiem (līdz 39 nedēļām) ozanimods ievērojami ietekmēja limfoido sistēmu (limfopēnija, limfoidā atrofija un pavājināta antivielu atbildes reakcija) un palielināja plaušu svaru un mononukleāru alveolu infiltrātu sastopamību, kas atbilst tā primārajai aktivitātei pret $S1P_1$ receptoriem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Hroniskas toksicitātes pētījumos saņemot devas, kas neizraisa novērojamas blakusparādības, nesamērīgā galveno aktīvo un pastāvīgo metabolītu cilvēka organismā CC112273 un CC1084037 (skatīt 5.2. apakšpunktu) un pat kopējo aktīvo vielu cilvēka organismā (ozanimods kopā ar minētajiem metabolītiem) sistēmiskā iedarbība bija mazāka nekā pacientiem paredzamā iedarbība, lietojot maksimālo cilvēkam paredzēto ozanimoda devu 0,92 mg.

Genotoksicitāte un kancerogenitāte

Ozanimods un tā galvenie aktīvie metabolīti cilvēka organismā neuzrādīja genotoksisku potenciālu *in vitro* un *in vivo*.

Ozanimoda kancerogenitāti novērtēja 6 mēnešus ilgajā biotestā ar Tg.rasH2 pelēm un divus gadus ilgajā biotestā ar žurkām. Divus gadus ilgajā biotestā ar žurkām nebija neviena ar ārstēšanu saistīta audzēja, lietojot visas ozanimoda devas. Taču ar lielāko pārbaudīto devu metabolīta CC112273 iedarbība bija 62% no iedarbības cilvēkam, un metabolīta CC1084037 iedarbība bija 18% no iedarbības cilvēkam, lietojot ozanimoda maksimālo klīnisko devu 0,92 mg.

6 mēnešus ilgajā pētījumā ar Tg.rasH2 pelēm hemangiosarkomu sastopamība palielinājās statistiski nozīmīgā un ar devu saistītā veidā. Salīdzinājumā ar kontroles dzīvniekiem, lietojot mazo devu (8 mg/kg/dienā), hemangiosarkomu sastopamība bija statistiski nozīmīgi lielāka tēviņiem, un, lietojot vidējo un lielo devu (25 mg/kg/dienā un 80 mg/kg/dienā), – gan tēviņiem, gan mātītēm. Pretstatā žurkām un cilvēkiem peļu $S1P_1$ receptoru agonisma rezultātā ilgstoši veidojas placentas augšanas faktors 2 (*PLGF2*) un pēc tam pastāvīgi notiek asinsvadu endotēlija šūnu mitozes, kas var izraisīt ar $S1P_1$ agonistu lietošanu saistītas sugai raksturīgas hemangiosarkomas. Tāpēc ar $S1P_1$ receptoru agonismu saistītas hemangiosarkomas pelēm var būt raksturīgas sugai un neprognozē risku cilvēkam. Lietojot visas devas, citu ar ārstēšanu saistītu audzēju pētījumā ar Tg.rasH2 pelēm nebija. Lietojot mazāko pārbaudīto devu nesamērīgo divu galveno aktīvo metabolītu cilvēka organismā iedarbība Tg.rasH2 pelēm bija šāda: CC112273 – 2,95 reizes un CC1084037 – 1,4 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, lietojot ozanimoda maksimālo klīnisko devu 0,92 mg.

Reproduktīvā toksicitāte

Ozanimods neietekmēja tēviņu un mātiņu fertilitāti, ja deva bija aptuveni līdz 150 reizēm lielāka par kopējo aktīvo vielu (ozanimods kopā ar metabolītiem CC112273 un CC1084037) sistēmisko iedarbību, lietojot maksimālo cilvēkam paredzēto ozanimoda devu 0,92 mg.

Embrija/augļa attīstību nelabvēlīgi ietekmēja mātiņu ārstēšana ar ozanimodu, un drošuma robežas, pamatojoties uz sistēmiskās iedarbības salīdzinājumu ar kopējo aktīvo vielu daudzumu, bija zemas (žurkām) vai tādu nebija (trušiem), izraisot embrioletalitāti un teratogenitāti (vispārēju tūsku/anasarku un nepareiza novietojuma sēkliniekus žurkām, nepareiza novietojuma astes skriemeļus un lielo asinsvadu malformācijas trušiem). Vaskulārās atrades žurkām un trušiem atbilst paredzamajai S1P₁ farmakoloģijai.

Ozanimoda lietošana neietekmēja prenatālo un postnatālo attīstību, ja deva bija līdz 5,6 reizēm lielāka par kopējo aktīvo vielu sistēmisko iedarbību, lietojot maksimālo cilvēkam paredzēto ozanimoda devu 0,92 mg. Ozanimods un metabolīti bija sastopami žurku pienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Zeposia 0,23 mg un 0,46 mg
Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Zeposia 0,92 mg
Želatīns
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Drukas tinte

Šellaka (E904)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols (E1520)
Koncentrēts amonjaka šķīdums (E527)
Kālija hidroksīds (E525)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Polivinilhlorīda (PVH) / polihlorotrifluoretilēna (PHTFE) / alumīnija folijas blisteri.

Iepakojums ārstēšanas uzsākšanai: Zeposia 0,23 mg un 0,46 mg

Iepakojuma lielums: 7 cietās kapsulas (4 x 0,23 mg, 3 x 0,46 mg).

Uzturošās devas iepakojums: Zeposia 0,92 mg

Iepakojuma lielums: 28 vai 98 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublín 15, D15 T867
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Iepakojums ārstēšanas uzsākšanai – Zeposia 0,23 mg/0,46 mg cietās kapsulas

EU/1/20/1442/001 (iekpojuma lielums: 7 cietās kapsulas)

Uzturošās devas iepakojums – Zeposia 0,92 mg cietās kapsulas

EU/1/20/1442/002 (iekpojuma lielums: 28 cietās kapsulas)

EU/1/20/1442/003 (iekpojuma lielums: 98 cietās kapsulas)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 20. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Celgene Distribution B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Nīderlande

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) pirms Zeposia laišanas tirgū katrā dalībvalstī jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, tai skaitā par saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un visiem pārējiem programmas aspektiem.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kuras tirgū Zeposia nonāks, visu veselības aprūpes speciālistu, kuri paredz parakstīt Zeposia, rīcībā būtu veselības aprūpes speciālistam paredzētās informācijas komplekts, kurā ir:

- informācija par to, kur atrast jaunāko zāļu aprakstu;
- kontrolesaraksts veselības aprūpes speciālistam;
- norādes pacientam/aprūpētājam;
- atgādinājuma kartīte pacientei par grūtniecību.

KontROLSARAKSTS veselības aprūpes speciālistam

KontROLSARAKSTĀ veselības aprūpes speciālistam jāietver šāda galvenā informācija.

- Devas palielināšana, sākot ārstēšanu
 - Ārstēšanu sāk ar 0,23 mg vienreiz dienā 1.–4. dienā, pēc tam devu palielina līdz 0,46 mg vienreiz dienā 5.–7. dienā. Pēc 7 dienu devas palielināšanas deva ir 0,92 mg vienreiz dienā, sākot no 8. dienas;
 - Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem hroniskiem aknu darbības traucējumiem (A un B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ieteicams pabeigt 7 dienu devas palielināšanas shēmu un pēc tam lietot 0,92 mg reizi divās dienās.
- Ārstēšanas atsākšana pēc ārstēšanas pārtraukuma
 - Ieteicama tāda pati devas palielināšanas shēma, kā aprakstīts iepriekš, ja ārstēšana pārtraukta:
 - 1 dienu vai ilgāku laiku ārstēšanas pirmajās 14 dienās;
 - vairāk nekā 7 dienas pēc kārtas no ārstēšanas 15. līdz 28. dienai;
 - vairāk nekā 14 dienas pēc kārtas pēc ārstēšanas 28. dienas;
- Ja ārstēšanas pārtraukuma ilgums ir mazāks par iepriekš norādīto, ārstēšana jāturpina, lietojot nākamo plānoto devu.
- Kontroles prasības, sākot ārstēšanu

Pirms pirmās devas:

 - pirms pirmās Zeposia devas jāreģistrē sākotnējā stāvokļa elektrokardiogramma (EKG);
 - jāņem vērā jaunākie (iepriekšējos 6 mēnešos) aknu funkcionālo testu rezultāti: transamināžu un bilirubīna līmenis;
 - jāņem vērā jaunākie (6 mēnešu laikā vai pēc iepriekšējās ārstēšanas pārtraukšanas) pilnas asinsainas, tai skaitā limfocītu skaita, analīzes rezultāti;
 - pacientiem, kuriem ir cukura diabēts, uveīts vai anamnēzē bijusi tīklenes slimība, pirms ārstēšanas ar Zeposia uzsākšanas jāorganizē oftalmoloģiska izmeklēšana;
 - sievietēm reproduktīvā vecumā pirms ārstēšanas ar Zeposia uzsākšanas jāpārlicinās par negatīvu grūtniecības testa rezultātu.

Līdz 6 stundām pēc pirmās devas pacientiem, kuriem nepieciešama kontrole pēc pirmās devas:

 - pacienti ar noteiktām sirds slimībām (sirds darbības ātrums miera stāvoklī <55 reizes/min, otrās pakāpes [Mēbica (*Mobitz*) I tipa] AV blokāde vai anamnēzē miokarda infarkts vai sirds mazspēja):
 - kontrolēt 6 stundas pēc pirmās Zeposia devas, vai nerodas simptomātiskas bradikardijas pazīmes un simptomi, ik stundu izmērot pulsu un asinsspiedienu;
 - pirms 6 stundu kontroles perioda un tā beigās reģistrēt EKG;
 - ilgāka kontrole var būt nepieciešama šādos gadījumos, ja 6 stundas pēc devas:
 - sirds darbības ātrums ir lēnāks par 45 reizēm/min.;
 - sirds darbības ātruma vērtība ir viszemākā pēc devas, kas liecina par to, ka sirds darbības maksimālā palēnināšanās, iespējams, vēl nav notikusi;
 - EKG, kas reģistrēta 6 stundas pēc devas, liecina par jaunas otrās vai augstākas pakāpes AV blokādes sākšanos;
 - QTc intervāls ir ≥ 500 ms.
- Sākot Zeposia lietošanu pacientiem,
 - kuriem anamnēzē bijusi sirds apstāšanās, cerebrovaskulāra slimība, nekontrolēta hipertensija vai smaga neārstēta miega apnoja, anamnēzē bijusi recidivējoša sinkope vai simptomātiska bradikardija;
 - kuriem ir nozīmīga QT intervāla pagarināšanās (QTc ilgāks par 500 ms) vai citi QT pagarināšanās riski, un pacientiem, kuri lieto zāles, kas nav bēta blokatori un kalcija kanālu blokatori un kas var stimulēt bradikardiju;
 - kuri lieto Ia klases (piemēram, hinidīnu, dizopiramīdu) vai III klases (piemēram, amiodaronu, sotalolu) antiaritmiskās zāles,pirms Zeposia lietošanas sākuma jākonsultējas ar kardiologu, lai noteiktu, vai Zeposia lietošanas uzsākšana ir droša, un noteiktu vispiemērotāko kontroles stratēģiju;
- Uzsākot Zeposia lietošanu pacientiem, kuri lieto zāles, kas palēnina sirds darbības ātrumu, ir jāievēro piesardzība.

- Zeposia ir kontraindicēta pacientiem, kuriem:
 - ir imūndeficīta stāvoklis, kas rada noslieci uz oportūnistiskām infekcijām;
 - ir smagas aktīvas infekcijas, aktīvas hroniskas infekcijas, piemēram, hepatīts un tuberkuloze;
 - ir aktīvi ļaundabīgi audzēji;
 - ir smagi aknu darbības traucējumi (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas);
 - pēdējos 6 mēnešos bijis miokarda infarkts (MI), nestabila stenokardija, insults, pārejoša išēmiska lēkme, dekompensēta sirds mazspēja, kad nepieciešama hospitalizācija, vai III/IV klases sirds mazspēja atbilstoši Ņujorkas Sirds asociācijas (*NYHA*) klasifikācijai;
 - anamnēzē ir bijusi vai pašlaik ir otrās pakāpes II tipa AV blokāde vai trešās pakāpes AV blokāde, vai sinusa mezgla vājuma sindroms, ja vien pacientam nav funkcionējoša elektrokardiostimulatora;
 - ir grūtniecība un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot efektīvus kontracepcijas līdzekļus;
 - ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.
- Zeposia samazina limfocītu skaitu perifērās asinīs. Pirms ārstēšanas ar Zeposia uzsākšanas (6 mēnešu laikā vai pēc iepriekšējās ārstēšanas pārtraukšanas) visiem pacientiem jāpārbauda pilna asinsaina, kas ārstēšanas laikā periodiski jākontrolē. Ārstēšana jāpārtrauc, ja apstiprināts, ka limfocītu skaits ir $<0,2 \times 10^9/l$, un Zeposia lietošanas atsākšanu var apsvērt, ja līmenis sasniedz $>0,5 \times 10^9/l$.
- Zeposia ir imūnsupresīva iedarbība, kas pacientiem rada noslieci uz infekciju, tai skaitā oportūnistisku infekciju, risku un var paaugstināt ļaundabīgu audzēju, tai skaitā ādas audzēju, attīstības risku. Rūpīgi jākontrolē pacienti, it īpaši pacienti, kuriem ir vienlaicīgas slimības vai zināmi faktori, piemēram, iepriekšēja ārstēšana ar imūnsupresantiem. Ja ir aizdomas par šādu risku, katrā gadījumā individuāli jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.
 - Ārstēšanas uzsākšana pacientiem ar smagu aktīvu infekciju jāatliek līdz infekcijas izārstēšanai. Smagu infekciju laikā jāapsver ārstēšanas pārtraukšana. Aditīvas ietekmes uz imūno sistēmu riska dēļ vienlaicīgi nedrīkst lietot pretaudzēju līdzekļus, imūnmodulatorus vai nekortikosteroīdu imūnsupresantus.
 - Ieteicams rūpīgi kontrolēt, vai nerodas bazālo šūnu karcinoma un citi ādas audzēji. Jābrīdina pacientus, ka viņi nedrīkst atrasties saulē bez aizsarglīdzekļiem. Pacienti nedrīkst vienlaicīgi saņemt fototerapiju ar UV-B starojumu vai PUVA fotoķīmijterapiju.
- Pacientiem jānodrošina norādījumi ārstēšanas ar Zeposia laikā un līdz 3 mēnešiem pēc ārstēšanas beigām nekavējoties informēt ārstu, kurš parakstījis zāles, par infekciju pazīmēm un simptomiem.
 - Pacientiem, kuriem ārstēšanas ar Zeposia laikā vai 3 mēnešu laikā pēc tās beigām ir infekcijas simptomi, nekavējoties jāveic diagnostiski izmeklējumi.
 - Zāļu parakstītājiem rūpīgi jākontrolē, vai nerodas klīniski simptomi, tai skaitā neparedzēti neiroloģiski vai psihiski simptomi, vai MRI atrades, kas liecina par PML. Ja ir aizdomas par PML, jāveic pilna fizikālā un neiroloģiskā izmeklēšana (tai skaitā iespēja veikt MRI izmeklējumu), un ārstēšana ar Zeposia jāpārtrauc līdz PML izslēgšanai. Ja PML ir apstiprināta, ārstēšana ar Zeposia jāpārtrauc.
 - Jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu izmantošanas ārstēšanas ar Zeposia laikā un 3 mēnešus pēc tās beigām. Pacientiem, kuriem nav veselības aprūpes speciālista apstiprinātas vējbaku anamnēzes vai dokumentācijas par vakcinācijas pret vējbakām pilnu kursu, jāpārbauda *varicella zoster* vīrusa (VZV) antivielas. Ja tās ir negatīvas, vakcinācija pret VZV ieteicama vismaz 1 mēnesi pirms ārstēšanas ar Zeposia sākuma.
- Zeposia ir kontraindicēta grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot efektīvus kontracepcijas līdzekļus.
 - Pirms ārstēšanas sākuma jāpārlicinās, ka sievietēm reproduktīvā vecumā grūtniecības testa rezultāts ir negatīvs. Tests jāatkārto pēc atbilstošiem intervāliem.
 - Pirms ārstēšanas sākuma sievietes reproduktīvā vecumā jāinformē par Zeposia radītajiem riskiem auglim, izmantojot arī atgādinājuma kartīti pacientei par grūtniecību.
 - Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās ar Zeposia laikā, tai skaitā devu lietošanas pārtraukumos, un vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanās ar Zeposia beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.
 - Zeposia lietošana jābeidz 3 mēnešus pirms grūtniecības plānošanas.

- Ārstēšanās laikā sievietēm nedrīkst iestāties grūtniecība. Ja ārstēšanas laikā sievietei iestājas grūtniecība, Zeposia lietošana jābeidz. Jāsniedz medicīniska konsultācija par kaitīgas ietekmes uz augli risku, kas ir saistīts ar ārstēšanu ar Zeposia, un jāveic ultrasonogrāfiski izmeklējumi.
- Slimības aktivitāte var atjaunoties, ja ārstēšanu ar Zeposia pārtrauc grūtniecības vai grūtniecības plānošanas dēļ.
- Aknu darbība (transamināžu un bilirubīna līmeņi) jākontrolē ārstēšanas ar Zeposia laikā 1., 3., 6., 9. un 12. mēnesī un pēc tam periodiski.
- Ārstēšanas ar Zeposia laikā regulāri jākontrolē asinsspiediens.
- Pacienti, kuriem ir makulas tūskas simptomi, jānovērtē un, ja tā ir apstiprināta, ārstēšana ar ozanimodu jāpārtrauc. Pacientiem, kuriem ir cukura diabēts, uveīts vai anamnēzē bijusi tīklenes slimība, pirms ārstēšanas ar ozanimodu uzsākšanas ir jāveic oftalmoloģiska izmeklēšana un ārstēšanas laikā – novērošanas izmeklēšana.
- Zāļu parakstītājiem jāizsniedz pacientiem/aprūpētajiem pacientam/aprūpētajam paredzētas norādes un atgādinājuma karīte pacientei par grūtniecību.

Norādes pacientam/aprūpētajam

Norādēs pacientam/aprūpētajam jāietver šāda galvenā informācija.

- Kas ir Zeposia un kā tā darbojas.
- Kas ir multiplā skleroze.
- Kas ir čūlainais kolīts.
- Pirms ārstēšanas sākuma pacientiem rūpīgi jāizlasa lietošanas instrukcija un tā jā saglabā gadījumam, ja ārstēšanās laikā to vajadzēs pārlasīt.
- Nevēlamo blakusparādību ziņošanas svarīgums.
- Pirms pirmās Zeposia devas lietošanas pacientiem jāreģistrē sākotnējā stāvokļa EKG.
- Zeposia nedrīkst lietot, ja Jums pēdējos 6 mēnešos ir bijusi sirdslēkme, stenokardija, insults vai mini insults (pārejoša išēmiska lēkme) vai zināmu veidu smaga sirds mazspēja vai ja Jums ir zināma veida neregulāra sirdsdarbība vai tās traucējumi (aritmija) – pirms ārstēšanas sākuma ārsts pārbaudīs Jūsu sirdi. Jāievēro piesardzība, vienlaicīgi lietojot zāles, kas palēnina sirdsdarbību. Tāpēc pacientiem ir jāinformē ikviens ārsts, lai visi ārsti zinātu, ka pacients tiek ārstēts ar Zeposia.
- Pacientiem ar noteiktām sirds slimībām sirdsdarbības ātrums ir jākontrolē vismaz 6 stundas pēc pirmās Zeposia devas, tai skaitā katru stundu izmērot pulsu un asinsspiedienu. Pirms lietošanas un pēc 6 stundām šādiem pacientiem jāreģistrē arī EKG.
- Pēc pirmās Zeposia devas pacientiem nekavējoties jāziņo par simptomiem, kas liecina par lēnu sirdsdarbību (piemēram, reiboni, vertigo, sliktu dūšu vai sirdsklauvēm).
- Pacientiem jāinformē ārsts, kurš parakstījis zāles, par ārstēšanas pārtraukšanu, jo var būt jāatkārto sākotnējās devas palielināšanas shēma – tas atkarīgs no pārtraukuma ilguma un laika kopš ārstēšanās ar Zeposia sākuma.
- Pacientiem jāziņo ārstam par visiem neparedzētiem neiroloģiskiem un/vai psihiskiem simptomiem/pazīmēm (piemēram, pēkšņas stipras galvassāpes, apjukums, krampji, progresējošs vājums, neveiklība un redzes izmaiņas) vai paātrinātu neiroloģisku pasliktināšanos.
- 1 mēnesi pirms ārstēšanās ar Zeposia sākuma pacientiem ieteicams vakcinēties pret *varicella zoster* (vējbakām), ja pacientam nav aizsardzības pret šo vīrusu un viņš vēlas būt pasargāts no tā.
- Infekcijas pazīmes un simptomi, par kuriem ārstēšanās ar Zeposia laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās beigām nekavējoties jāinformē zāles parakstījušais ārsts.
- Ārstēšanās ar Zeposia laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās beigām par jebkādiem redzes pavājināšanās simptomiem nekavējoties jāinformē ārsts, kurš parakstījis zāles.
- Zeposia grūtniecības laikā vai sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot efektīvus kontracepcijas līdzekļus, nedrīkst lietot. Sievietēm reproduktīvā vecumā:
 - jābūt informētām par nopietniem riskiem auglim;
 - pirms Zeposia lietošanas sākuma jābūt negatīvam grūtniecības noteikšanas testa rezultātam. Tests jāatkārto pēc atbilstošiem intervāliem;
 - jābūt informētām par prasību lietot efektīvu kontracepcijas metodi ārstēšanās ar Zeposia laikā un vismaz 3 mēnešus pēc tās beigām;

- jābūt informētām par to, ka slimības aktivitāte, iespējams, var atjaunoties, ja ārstēšanu ar Zeposia pārtrauc grūtniecības vai grūtniecības plānošanas dēļ;
- ārstēšanās ar Zeposia laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās beigām nekavējoties jāinformē ārsts, kurš parakstījis zāles, par jebkuru (plānotu un neplānotu) grūtniecību. Ja nepieciešams, jāpiedāvā ultrasonogrāfiski izmeklējumi.
- Pirms ārstēšanas sākuma jāveic aknu funkcionālie testi; aknu darbība jākontrolē ārstēšanas ar Zeposia laikā 1., 3., 6., 9. un 12. mēnesī un pēc tam periodiski. Pacienti jāinformē ārsts, ja parādās ādas vai acu baltumu dzeltenā nokrāsa, neparasti tumšs urīns, sāpes vēdera labajā pusē, nogurums, apetītes zudums vai neskaidras izcelsmes slikta dūša un vemšana, tāpēc ka šie simptomi var būt aknu bojājuma pazīme.
- Ārstēšanas ar Zeposia laikā regulāri jākontrolē asinsspiediens.
- Zeposia var paaugstināt ādas vēža risku. Pacienti jāierobežo uzturēšanās saules gaismā un UV (ultravioletās) gaismas iedarbība, valkājot aizsargājošu apģērbu un regulāri uzklājot saules aizsargkrēmu (ar augstu saules aizsardzības koeficientu).

Atgādinājuma kartīte pacientei par grūtniecību

Atgādinājuma kartītē pacientei par grūtniecību (sievietēm reproduktīvā vecumā) jāietver šāda galvenā informācija.

- Zeposia ir kontrindicēta grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot efektīvus kontracepcijas līdzekļus.
- Pirms ārstēšanas sākuma un pēc tam ārsti regulāri konsultēs par Zeposia teratogēno risku un šī riska mazināšanai nepieciešamajām darbībām.
- Sievietēm reproduktīvā vecumā Zeposia lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc ārstēšanās beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.
- Pirms ārstēšanās sākuma jāveic grūtniecības noteikšanas tests, un ārstam, kurš parakstījis zāles, jāpārbauda, vai testa rezultāts ir negatīvs. Tests jāatkārto pēc atbilstošiem intervāliem.
- Ja ārstēšanas laikā sievietei iestājas grūtniecība, ozanimoda lietošana jābeidz. Jāsniedz medicīniska konsultācija par kaitīgas ietekmes uz augli risku, kas ir saistīts ar ārstēšanu ar Zeposia, un jāveic ultrasonogrāfiski izmeklējumi.
- Zeposia lietošana jābeidz 3 mēnešus pirms grūtniecības plānošanas.
- Slimības aktivitāte var atjaunoties, ja ārstēšanu ar Zeposia pārtrauc grūtniecības vai grūtniecības plānošanas dēļ.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Iepakojums ārstēšanas uzsākšanai, kas satur zāles 1 nedēļu ilgai ārstēšanai

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zeposia 0,23 mg cietās kapsulas
Zeposia 0,46 mg cietās kapsulas
ozanimod

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 0,23 mg cietā kapsula satur 0,23 mg ozanimoda (hidrohlorīda veidā).
Katra 0,46 mg cietā kapsula satur 0,46 mg ozanimoda (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

Iepakojums ārstēšanas uzsākšanai

Katrs 7 cieto kapsulu iepakojums 1 nedēļu ilgas ārstēšanas shēmai satur:

4 cietās kapsulas pa 0,23 mg;

3 cietās kapsulas pa 0,46 mg.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

1. nedēļa

1. diena–7. diena

Dienas devu skatiet kabatas futrālī.

Jāiekļauj QR kods

www.zeposia-eu-pil.com

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1442/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Zeposia 0,23 mg
Zeposia 0,46 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS IEPAKOJUMAM ĀRSTĒŠANAS UZSĀKŠANAI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zeposia 0,23 mg cietās kapsulas
Zeposia 0,46 mg cietās kapsulas
ozanimod

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zeposia 0,92 mg cietās kapsulas
ozanimod

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 0,92 mg cietā kapsula satur 0,92 mg ozanimoda (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

28 cietās kapsulas
98 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

Jāiekļauj QR kods

www.zeposia-eu-pil.com

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1442/002 (iepakojuma lielums: 28 cietās kapsulas)
EU/1/20/1442/003 (iepakojuma lielums: 98 cietās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Zeposia 0,92 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zeposia 0,92 mg cietās kapsulas
ozanimod

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Zeposia 0,23 mg cietās kapsulas
Zeposia 0,46 mg cietās kapsulas
Zeposia 0,92 mg cietās kapsulas
ozanimod

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Zeposia un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zeposia lietošanas
3. Kā lietot Zeposia
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zeposia
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Zeposia un kādam nolūkam to lieto

Zeposia satur aktīvo vielu ozanimodu, kas pieder zāļu grupai, kas var samazināt organismā brīvi cirkulējošo balto asins šūnu (limfocītu) skaitu.

Zeposia ir paredzēta šādu slimību ārstēšanai:

- multiplā skleroze;
- čūlainais kolīts.

Multiplā skleroze

Zeposia ir paredzēta pieaugušu pacientu ar recidivējoši remitējošu multiplo sklerozi (RRMS) ar aktīvu slimību ārstēšanai.

- Multiplā skleroze (MS) ir slimība, kuras gadījumā imūnā sistēma (organisma aizsargsistēma, tai skaitā baltās asins šūnas) aplami uzbrūk aizsargapvalkam ap nerviem galvas smadzenēs un muguras smadzenēs. Tāpēc nervi vairs nedarbojas pareizi, un tas var izraisīt tādas simptomus kā nejutīgums, apgrūtināta staigāšana un redzes un līdzsvara traucējumi.
- Recidivējoši remitējošas multiplās sklerozes gadījumā pēc uzbrukumiem nervu šūnām seko atlabšanas periodi. Atlabšanas periodos simptomi var izzust, taču daži traucējumi var saglabāties.

Zeposia palīdz pasargāt nervus no uzbrukumiem, neļaujot noteiktām baltajām asins šūnām nonākt galvas smadzenēs un muguras smadzenēs, kur tās var izraisīt iekaisumu un bojāt nervu aizsargapvalku.

Čūlainais kolīts

Zeposia ir paredzēta, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu čūlaino kolītu (ČK).

- Čūlainais kolīts ir iekaisīga zarnu slimība. Ja Jums ir čūlainais kolīts, Jums vispirms tiks dotas citas zāles. Ja Jūsu atbildes reakcija nebūs pietiekama vai arī Jūs nepanesīsit šīs zāles, Jums varētu dot Zeposia, lai samazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Zeposia palīdz mazināt iekaisumu čūlainā kolīta gadījumā, neļaujot noteiktām baltajām asins šūnām sasniegt zarnu gļotādu.

2. Kas Jums jāzina pirms Zeposia lietošanas

Nelietojiet Zeposia šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret ozanimodu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja veselības aprūpes speciālists ir teicis, ka Jums ir stipri novājināta imūnā sistēma;
- ja pēdējos 6 mēnešos Jums ir bijusi sirdslēkme, stenokardija, insults vai mini insults (pārejoša išēmiska lēkme, PIL) vai zināmu veidu smaga sirds mazspēja;
- ja Jums ir zināma veida neregulāra sirdsdarbība vai tās traucējumi (aritmija) – pirms ārstēšanas sākuma ārsts pārbaudīs Jūsu sirdi;
- ja Jums ir smaga infekcija, piemēram, hepatīts vai tuberkuloze;
- ja Jums ir vēzis;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs esat grūtniece vai sieviete reproduktīvā vecumā un neizmantojat efektīvus kontracepcijas līdzekļus.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Zeposia lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir lēna sirdsdarbība vai ja lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis zāles, kas palēnina sirdsdarbību (piemēram, bēta blokatorus vai kalcija kanālu blokatorus);
- ja Jums ir neārstēti smagi elpošanas traucējumi miegā (smaga miega apnoja);
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir infekcija;
- ja Jums ir zems balto asins šūnu veida – limfocītu – līmenis;
- ja Jums nekad nav bijušas vējbakas vai arī neesat pārliecināts, ka Jums tās ir bijušas;
- ja Jūs pēdējā laikā esat vakcinējies vai plānojat to darīt;
- ja Jūs vai apkārtējie pamana Jūsu MS simptomu pastiprināšanos, kā arī kādus jaunus vai nepazīstamus simptomus. Tos var izraisīt reta smadzeņu infekcija, ko sauc par progresējošu multifokālo leikoencefalopātiju (PML);
- ja Jums jebkad agrāk ir bijuši redzes traucējumi vai citi simptomi, kas liecina par šķidruma uzkrāšanos tīklenes centrālajā daļā, ko sauc par makulu (stāvoklis, ko sauc par makulas tūsku);
- ja Jums ir acs iekaisums (uveīts);
- ja Jums ir cukura diabēts (kas var izraisīt acu bojājumus);
- ja Jums ir smaga plaušu slimība (plaušu fibroze vai hroniska obstruktīva plaušu slimība).

Pirms Zeposia lietošanas uzsākšanas ārsts ar elektrokardiogrammu (EKG) pārbaudīs Jūsu sirdi. Ja Jums ir zināmas sirds slimības, ārsts Jūs kontrolēs vismaz pirmās 6 stundas pēc pirmās devas.

Zeposia var paaugstināt asinsspiedienu, tāpēc ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu asinsspiedienu.

Ja ārstēšanās ar Zeposia laikā jums parādās neskaidras izcelsmes slikta dūša, vemšana, sāpes vēdera labajā pusē (sāpes vēderā), nogurums, apetītes zudums, ādas vai acu baltumu dzeltena nokrāsa (dzelte) un/vai tumšs urīns, nekavējoties jāsazinās ar ārstu. Šie simptomi var norādīt uz aknu darbības traucējumiem.

Pirms ārstēšanas, ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas ārsts nozīmēs asins analīzes, lai uzraudzītu aknu darbību. Ja rezultātos būs norādes par aknu darbības traucējumiem, ārstēšanu ar Zeposia var būt nepieciešams pārtraukt.

Zeposia lietošanas laikā (un līdz 3 mēnešiem pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas) Jūs varat vieglāk inficēties. Ja Jums jau ir kāda infekcija, tā var kļūt smagāka. Ja Jums attīstās infekcija, konsultējieties ar ārstu.

Ja Zeposia terapijas laikā Jums rodas redzes traucējumi, progresējošs vājums, neveiklība, atmiņas zudums vai apjukums, vai ja Jums ir MS un Jūs domājat, ka Jūsu slimība pakāpeniski pasliktinās, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Šie simptomi var būt saistīti ar PML – retu smadzeņu infekciju, kas var izraisīt smagu invaliditāti vai nāvi.

Ja ārstēšanās ar Zeposia laikā Jums attīstās stipras galvassāpes, ir apjukums vai krampji (lēkmes) un redzes zudums, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Šos simptomus var izraisīt sindroms, ko sauc par mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindromu (PRES).

Zeposia var paaugstināt ādas vēža risku, tāpēc Jums jāierobežo uzturēšanās saules gaismā un UV (ultravioletās) gaismas iedarbība, valkājot aizsargājošu apģērbu un regulāri uzklājot saules aizsargkrēmu (ar augstu saules aizsardzības koeficientu).

Sievietes reproduktīvā vecumā

Lietojot grūtniecības laikā, Zeposia var kaitēt nedzimušajam bērnam. Pirms ārstēšanas ar Zeposia uzsākšanas ārsts Jums izskaidros šo risku un lūgs veikt grūtniecības noteikšanas testu, lai pārlicinātos, ka neesat grūtniece. Ārsts Jums izsniegs kartīti, kurā paskaidrots, kāpēc Zeposia lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Tajā paskaidrots arī, kas Jums jādara, lai Zeposia lietošanas laikā aizsargātos no grūtniecības. Ārstēšanās laikā un 3 mēnešus pēc ārstēšanās beigām Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt punktu “Grūtniecība un barošana ar krūti”).

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, izstāstiet to ārstam vai farmaceitam pirms Zeposia lietošanas.

MS saasināšanās pēc ārstēšanās ar Zeposia pārtraukšanas

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja domājat, ka pēc ārstēšanās ar Zeposia pārtraukšanas Jums saasinās MS (skatīt punktu “Ja pārtraucat lietot Zeposia” 3. punktā).

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem. Tas tāpēc, ka bērniem un pusaudžiem Zeposia nav pētīta.

Citas zāles un Zeposia

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas jādara tāpēc, ka Zeposia var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību. Arī dažas citas zāles var ietekmēt Zeposia iedarbību.

Pirms Zeposia lietošanas īpaši pastāstiet ārstam vai farmaceitam, vai lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis kādas no šādām zālēm:

- zāles, kas nomāc vai modulē imūno sistēmu (piemēram, ciklosporīns),
- zāles MS ārstēšanai, piemēram, alemtuzumabu, bēta interferonu, dimetilfumarātu, glatiramēra acetātu, mitoksantronu, natalizumabu vai teriflunomīdu;
- zāles čūlainā kolīta ārstēšanai, piemēram, azatioprīns un 6-merkaptopurīns;
- gemfibrozils tauku vai holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs;
- klopidogrels, ko lieto asins recekļu veidošanās novēršanai;
- rifampīns – antibiotika tuberkulozes un citu smagu infekciju ārstēšanai;
- zāles, ko sauc par monoamīna oksidāzes inhibitoriem, depresijas (piemēram, fenelzīns) vai Parkinsona slimības (piemēram, selegilīns) ārstēšanai;

- zāles, kas palēnina sirdsdarbību (piemēram, bēta blokatori vai kalcija kanālu blokatori);
- zināma veida vakcīnas. Jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu izmantošanas ārstēšanās laikā un 3 mēnešus pēc tās.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība

Nelietojiet Zeposia grūtniecības laikā, ja plānojat grūtniecību vai esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, un neizmantojat efektīvus kontracepcijas līdzekļus. Ja Zeposia lieto grūtniecības laikā, pastāv kaitējuma risks nedzimušajam bērnam. Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, pirms ārstēšanas ar Zeposia uzsākšanas ārst Jūs informēs par šo risku un lūgs veikt grūtniecības noteikšanas testu, lai pārliecinātos, ka neesat grūtniece. Zeposia lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc tā lietošanas beigām Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode. Par drošām kontracepcijas metodēm vaicājiet ārstam.

Ārsts Jums izsniegs kartīti, kurā paskaidrots, kāpēc Zeposia lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība.

Ja Zeposia lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties pastāstiet to ārstam. Ārsts izlems beigt ārstēšanu (skatīt punktu “*Ja pārtraucat lietot Zeposia*” 3. punktā). Tiks veikta īpaša prenatālā uzraudzība.

Barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat bērnu barot ar krūti, kamēr lietojat Zeposia. Zeposia var izdalīties mātes pienā, un bērnam ir nopietnu blakusparādību risks.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Zeposia neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Zeposia satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā kapsulā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Zeposia

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz lietot

Sākot lietot Zeposia, jālieto maza deva, kas pakāpeniski jāpalielina, lai mazinātu jebkādu sirdsdarbību palēninošu iedarbību.

- Jūs saņemsiet iepakojumu ārstēšanas uzsākšanai, kas palīdzēs sākt ārstēšanos šādā veidā. Tas satur:
 - 4 gaiši pelēkas kapsulas, kas satur 0,23 mg ozanimoda. Tās lieto pa vienai no ārstēšanas 1. dienas līdz 4. dienai;
 - 3 gaiši pelēkas un oranžas kapsulas, kas satur 0,46 mg ozanimoda. Tās lieto pa vienai 5., 6. un 7. dienā.
- Kad būsiet izlietojis iepakojumu ārstēšanas uzsākšanai, sākot no 8. dienas, Jūs pāriesiet pie uzturošās devas iepakojuma, kurā ir oranžas kapsulas, katra kapsula satur ieteicamo devu 0,92 mg ozanimoda. Jūs turpināsiet regulāru ārstēšanos, katru dienu lietojot vienu 0,92 mg kapsulu. Ja Jums ir viegli vai vidēji smagi hroniski aknu darbības traucējumi, ārstam var būt nepieciešams samazināt uzturošo devu līdz vienai 0,92 mg kapsulai katru otro dienu.

Kā lietot Zeposia

- Zeposia paredzēta iekšķīgai lietošanai.

- Kapsula jānorij vesela.
- Kapsulu var lietot vai nu kopā ar uzturu, vai arī tukšā dūšā.

Ja esat lietojis Zeposia vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Zeposia vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzī zāļu iepakojumu un šo lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Zeposia

- Ja esat aizmirsis lietot Zeposia devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja visu dienu esat aizmirsis lietot devu, izlaidiet aizmirsto devu un nākamo devu lietojiet parastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.
- Ja pirmajās 14 dienās pēc Zeposia lietošanas sākuma esat izlaidis vienu vai vairākas devas, konsultējieties ar ārstu par to, kā atsākt ārstēšanos.

Ja pārtraucat lietot Zeposia

- Nepārtrauciet Zeposia lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu.
- Konsultējieties ar ārstu par to, kā atsākt ārstēšanos, ja esat pārtraucis Zeposia lietošanu:
 - 1 dienu vai ilgāku laiku ārstēšanas pirmajās 14 dienās;
 - vairāk nekā 7 dienas pēc kārtas no ārstēšanas 15. līdz 28. dienai;
 - vairāk nekā 14 dienas pēc kārtas pēc ārstēšanas 28. dienas.

Jums vēlreiz būs jāsāk ar iepakojumu ārstēšanas uzsākšanai.

Zeposia saglabāsies Jūsu organismā līdz 3 mēnešiem pēc tā lietošanas beigām. Šajā laikā arī var saglabāties mazs balto asins šūnu skaits (limfocītu skaits), un aizvien var rasties šajā lietošanas instrukcijā aprakstītās blakusparādības (skatīt 4. punktu "*Iespējamās blakusparādības*").

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja domājat, ka pēc ārstēšanās ar Zeposia pārtraukšanas Jums saasinās MS.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja novērojat kādu no tālāk norādītajām nopietnajām blakusparādībām.

- **Bieži:** var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem:
 - lēna sirdsdarbība;
 - urīnceļu infekcija;
 - asinsspiediena paaugstināšanās.
- **Retāk:** var attīstīties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem:
 - alerģiska reakcija – pazīmes var ietvert izsitumus.
- **Reti:** var attīstīties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem:
 - smadzeņu infekcija, ko sauc par progresējošu multifokālo leikoencefalopātiju (PML) (skatīt 2. punktu).

Citas blakusparādības

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja novērojat kādu no tālāk norādītajām blakusparādībām.

- **Ļoti bieži:** var attīstīties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:
 - deguna vai nāšu, deguna dobuma, mutes, rīkles vai balsenes infekcijas, ko izraisa vīrusi;
 - zems balto asins šūnu veida – limfocītu – līmenis.

- **Bieži:** var attīstīties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem:
 - rīkles iekaisums (faringīts);
 - elpceļu infekcija (plaušu infekcijas pazīme);
 - *herpes zoster* (jostas roze);
 - *herpes simplex* jeb aukstumpumpas (mutes herpesvīruss);
 - galvassāpes;
 - asinsspiediena pazemināšanās;
 - pietūkums, īpaši potīšu un pēdu pietūkums šķidrums aiztures dēļ (perifēra tūska);
 - aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asins analīzēs (aknu darbības traucējumu pazīme) vai dzeltena pigmentācija uz ādas, gļotādām vai acīs (dzelte);
 - plaušu patoloģijas, kas var izraisīt elpas trūkumu.
- **Retāk:** var attīstīties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem:
 - neskaidra redze (makulas tūska).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Zeposia

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un uz kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt iepakojuma bojājumu vai atvēršanas pazīmes.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zeposia satur

- Aktīvā viela ir ozanimods.
 - *Zeposia 0,23 mg cietās kapsulas*
Katra cietā kapsula satur 0,23 mg ozanimoda (hidrohlorīda veidā).
 - *Zeposia 0,46 mg cietās kapsulas*
Katra cietā kapsula satur 0,46 mg ozanimoda (hidrohlorīda veidā).
 - *Zeposia 0,92 mg cietās kapsulas*
Katra cietā kapsula satur 0,92 mg ozanimoda (hidrohlorīda veidā).
- Citas sastāvdaļas ir
 - *Kapsulas saturs:*
mikrokristāliskā celuloze, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts.
 - *Kapsulas apvalks:*
 - katra 0,23 mg kapsula satur želatīnu, titāna dioksīdu (E171), dzelteni dzelzs oksīdu (E172), melno dzelzs oksīdu (E172) un sarkano dzelzs oksīdu (E172);
 - katra 0,46 mg kapsula satur želatīnu, titāna dioksīdu (E171), dzelteni dzelzs oksīdu (E172), melno dzelzs oksīdu (E172) un sarkano dzelzs oksīdu (E172);
 - katra 0,92 mg kapsula satur želatīnu, titāna dioksīdu (E171), dzelteni dzelzs oksīdu (E172) un sarkano dzelzs oksīdu (E172).
 - *Drukas tinte:* melnais dzelzs oksīds (E172), šellaka (E904), propilēnglikols (E1520), koncentrēts amonjaka šķīdums (E527), kālija hidroksīds (E525).

Zeposia ārējais izskats un iepakojums

- Zeposia 0,23 mg, 14,3 mm cietā kapsula ir ar gaiši pelēku, necaurspīdīgu vāciņu un korpusu un ar melnas tintes uzrakstu “OZA” uz vāciņa un “0.23 mg” uz korpusa.
- Zeposia 0,46 mg 14,3 mm cietā kapsula ir ar oranžu, necaurspīdīgu vāciņu un gaiši pelēku, necaurspīdīgu korpusu un ar melnas tintes uzrakstu “OZA” uz vāciņa un “0.46 mg” uz korpusa.
- Zeposia 0,92 mg 14,3 mm cietā kapsula ir ar oranžu, necaurspīdīgu vāciņu un korpusu un ar melnas tintes uzrakstu “OZA” uz vāciņa un “0.92 mg” uz korpusa.

Iepakojuma lielumi

- Iepakojums ārstēšanas uzsākšanai ir futrāļa iepakojums, kurā ir 7 cietās kapsulas: 4 x 0,23 mg cietās kapsulas un 3 x 0,46 mg cietās kapsulas.
- Uzturošās devas iepakojums, kurā ir 28 x 0,92 mg cietās kapsulas vai 98 x 0,92 mg cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

Ražotājs

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nīderlande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama arī, ar viedtālruni noskenējot QR kodu uz ārējā iepakojuma. Tā pati informācija pieejama arī vietradī URL: www.zeposia-eu-pil.com.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par ozanimoda periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), PRAC zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā no spontānajiem ziņojumiem pieejamos datus par svarīgu (-iem) potenciālu(-iem) risku(-iem) — smagiem aknu bojājumiem, *PRAC* ziņotājs secināja, ka attiecīgi jāgroza ozanimodu saturošo zāļu informācija.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par ozanimodu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu ozanimodu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.